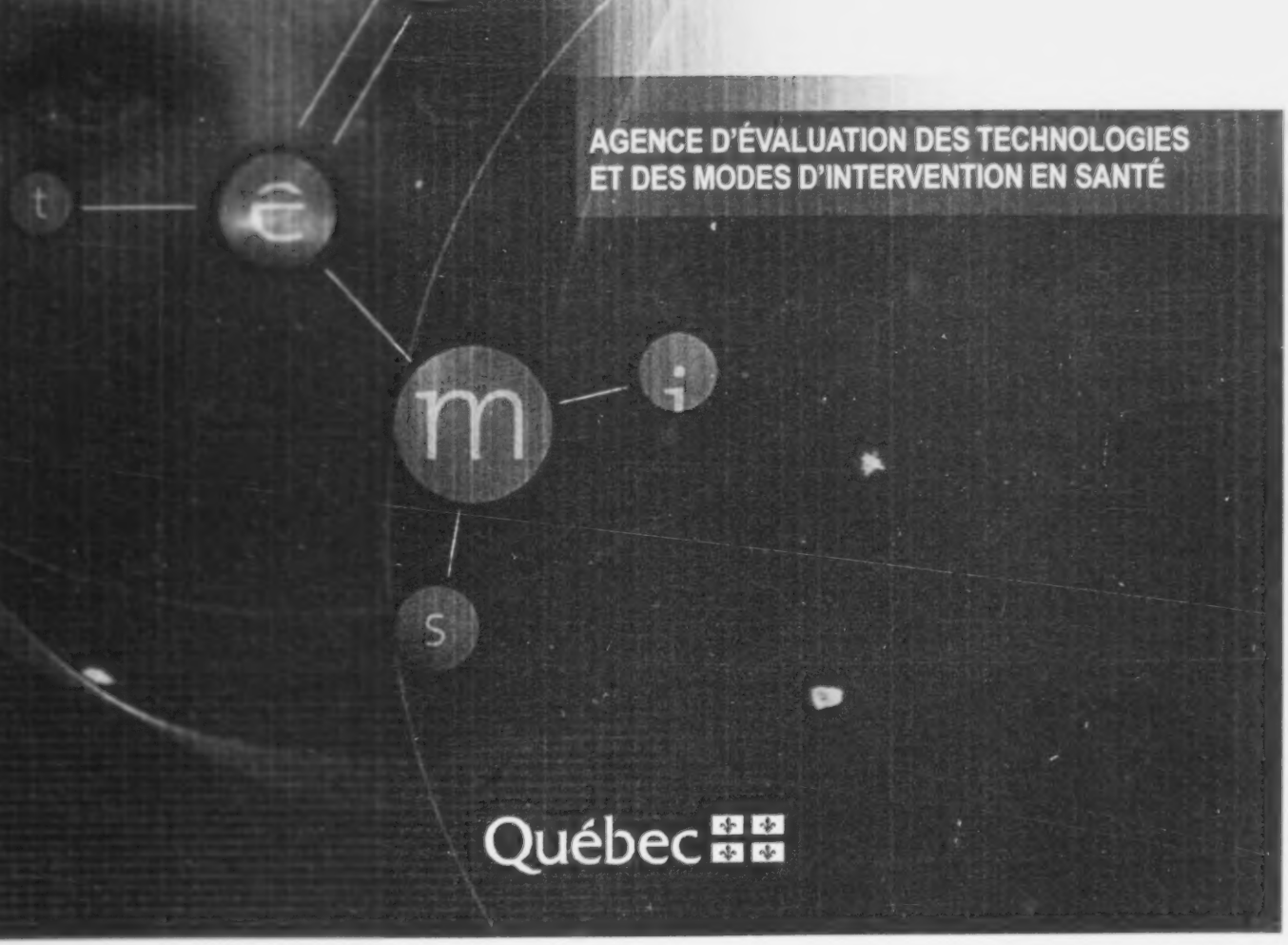
Les ultrasons à faible intensité (Exogen™) pour le traitement des fractures

AGENCE D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES
ET DES MODES D'INTERVENTION EN SANTÉ



Québec

105-06633/

Les ultrasons à faible intensité (Exogen™) pour le traitement des fractures

Note technique préparée pour l'AETMIS
par Reiner Banken

Janvier 2004

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
Québec

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Ce document est également offert en format PDF sur le site Web de l'Agence.

Révision scientifique
Véronique Déry, m.d., M. Sc. (sciences cliniques), directrice générale et scientifique
Jean-Marie R. Lance, M. Sc. (sciences économiques), conseiller scientifique principal

Révision linguistique
Suzie Toutant

Communications et diffusion
Richard Lavoie

Coordination et montage
Jocelyne Guillot

Montage
Lise Turcotte

Collaboration
Lise-Ann Davignon

Pour se renseigner sur cette publication ou toute autre activité de l'AETMIS, s'adresser à :

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
2021, avenue Union, bureau 1040
Montréal (Québec) H3A 2S9

Téléphone : (514) 873-2563
Télécopieur : (514) 873-1369
Courriel : aetmis@aetmis.gouv.qc.ca
www.aetmis.gouv.qc.ca

Comment citer ce document :

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Les ultrasons à faible intensité (Exogen™) pour le traitement des fractures. Note technique préparée par Reiner Banken. (AETMIS 03-05). Montréal : AETMIS, 2004, x-15 p.

Dépôt légal
Bibliothèque nationale du Québec, 2004
Bibliothèque nationale du Canada, 2004
ISBN 2-550-41721-6

© Gouvernement du Québec, 2004.

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée, à condition que la source soit mentionnée.

LA MISSION

L'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) a pour mission de contribuer à améliorer le système de santé québécois et de participer à la mise en œuvre de la politique scientifique du gouvernement du Québec. Pour ce faire, l'Agence conseille et appuie le ministre de la Santé et des Services sociaux ainsi que les décideurs du système de santé en matière d'évaluation des services et des technologies de la santé. L'Agence émet des avis basés sur des rapports scientifiques évaluant l'introduction, la diffusion et l'utilisation des technologies de la santé, incluant les aides techniques pour personnes handicapées, ainsi que les modalités de prestation et d'organisation des services. Les évaluations tiennent compte de multiples facteurs dont l'efficacité, la sécurité et l'efficience ainsi que les enjeux éthiques, sociaux, organisationnels et économiques.

LA DIRECTION

Dr Renaldo N. Battista,
président du Conseil, médecin épidémiologue, Université McGill, Montréal

Dr Véronique Déry,
médecin spécialiste en santé publique, directrice générale et scientifique

M. Jean-Marie R. Lance,
économiste, conseiller scientifique principal

LE CONSEIL

Dr Jeffrey Barkun,
professeur agrégé, département de chirurgie, Faculté de médecine, Université McGill, et chirurgien, Hôpital Royal Victoria, CUSM, Montréal

Dr Marie-Dominique Beaulieu,
médecin en médecine familiale, titulaire de la Chaire Docteur Sadok Besrour en médecine familiale, CHUM, et chercheur, Unité de recherche évaluative, Pavillon Notre-Dame, CHUM, Montréal

Dr Suzanne Claveau,
médecin en microbiologie-infectiologie, Pavillon L'Hôtel-Dieu de Québec, CHUQ, Québec

M. Roger Jacob,
ingénieur biomédical, chef du service de la construction, Régie régionale de la santé et des services sociaux de Montréal-Centre, Montréal

Mme Denise Leclerc,
pharmacienne, membre du Conseil d'administration de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montréal

Mme Louise Montreuil,
directrice générale adjointe aux ententes de gestion, Direction générale de la coordination ministérielle des relations avec le réseau, ministère de la Santé et des Services sociaux, Québec

Dr Jean-Marie Moutquin,
médecin spécialiste en gynéco-obstétrique, directeur général, Centre de recherche clinique, CHUS, Sherbrooke

Dr Réginald Nadeau,
médecin spécialiste en cardiologie, Hôpital du Sacré-Cœur, Montréal

M. Guy Rocher,
sociologue, professeur titulaire, département de sociologie, et chercheur, Centre de recherche en droit public, Université de Montréal, Montréal

M. Lee Soderstrom,
économiste, professeur, département des sciences économiques, Université McGill, Montréal

AVANT-PROPOS

LES ULTRASONS À FAIBLE INTENSITÉ (EXOGEN™) POUR LE TRAITEMENT DES FRACTURES

Les ultrasons à faible intensité (Exogen™) constituent un traitement de certaines fractures et complications de fractures utilisé à domicile. La Société de l'assurance automobile du Québec (SAAQ) a demandé à l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de cette approche de guérison. Cette note technique est l'adaptation d'un avis remis à la SAAQ.

Selon l'évaluation de l'AETMIS, sur le plan de l'innocuité, les études disponibles ne font état d'aucun effet négatif associé à l'utilisation des ultrasons à faible intensité. En ce qui a trait à l'efficacité, le document examine l'utilisation de l'appareil pour trois indications différentes : accélération de la guérison, prévention de l'absence de consolidation et traitement. Pour ces trois indications, les preuves d'efficacité sont faibles.

En ce qui concerne l'accélération de la guérison et la prévention de l'absence de consolidation, le niveau de preuve est insuffisant pour recommander l'utilisation des ultrasons à faible intensité. Pour l'absence de consolidation des fractures du tibia, cependant, le pronostic est si grave qu'il apparaît raisonnable d'envisager l'utilisation des ultrasons à faible intensité après l'échec d'une intervention chirurgicale.

L'AETMIS estime donc que les ultrasons à faible intensité pourraient constituer un traitement d'exception pour un nombre très restreint de patients. En remettant ce rapport, l'AETMIS souhaite contribuer à l'avancement d'une approche de médecine factuelle en orthopédie et à apporter aux chirurgiens orthopédistes et aux gestionnaires du réseau québécois de la santé les éléments d'information nécessaires sur cette technologie.

Renaldo N. Battista
Président

REMERCIEMENTS

Ce rapport a été préparé à la demande de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) par le **Dr Reiner Banken**, M. Sc., chercheur consultant.

L'Agence tient à remercier les lecteurs externes pour leur nombreux commentaires, qui ont permis d'améliorer la qualité et le contenu de ce rapport :

Dr Charles Gravel
Chirurgien-orthopédiste, Hôpital Charles-LeMoyne, Longueuil, professeur affilié, Université de Sherbrooke, et président du comité sur l'exercice professionnel et les normes de pratique de l'Association d'orthopédie du Québec.

Dr Gaétan Langlois
Chirurgien-orthopédiste, professeur, Université de Sherbrooke, et directeur du programme de résidence en orthopédie de l'Université de Sherbrooke.

Dr Nicolas Duval
Chirurgien-orthopédiste, Montréal.

RÉSUMÉ

Les ultrasons à faible intensité (Exogen™) constituent un traitement de certaines fractures et complications de fractures utilisé à domicile. La Société de l'assurance automobile du Québec (SAAQ) a demandé à l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de cette approche de guérison. Cette note technique est l'adaptation d'un avis remis à la SAAQ, qui comportait des informations propres au contexte décisionnel de cet organisme. Le présent document vise un public plus large, comprenant entre autres les professionnels qui traitent des patients présentant des complications de fractures.

La guérison des fractures dépend d'une cascade d'événements complexes. Si le processus de guérison est plus lent que prévu, nous parlons de *retard de consolidation*, et lorsqu'il y a arrêt du processus de guérison, d'*absence de consolidation*. Les fractures graves, particulièrement des os longs, tel que le tibia, sont particulièrement sujettes à des problèmes de consolidation. Les définitions ce qui constitue une *absence de consolidation* font souvent référence à une absence de guérison entre 6 et 12 mois après la fracture. Un arrêt de guérison pendant plus de trois mois, objectivé par des séries de clichés radiographiques en plusieurs plans, est également utilisé pour définir l'absence de consolidation.

Le traitement des fractures comprend un nombre croissant d'approches et de techniques différentes, dont les ultrasons à faible intensité. La présente évaluation s'inscrit dans un contexte où l'élargissement de l'éventail des options de traitement des différentes fractures ne s'est cependant pas assorti d'un processus d'évaluation comparative des différentes approches. Les efforts d'évaluation sont insuffisants, et souvent d'une qualité méthodologique relativement faible. Pour plusieurs fractures, le traitement optimal fait également l'objet de controverses cliniques. De plus, à l'encontre des critères souvent retenus pour définir les absences de consolidation, une proportion certaine de celles-ci guériront, même après une période de 12 mois, si l'immobilisation est maintenue pendant une assez longue période.

La technologie Exogen de la compagnie Smith & Nephew semble actuellement la seule technologie commercialisée mondialement qui utilise des ultrasons à faible intensité pour influencer le processus de guérison des fractures. Au Canada, à l'instar des États-Unis, cette technologie est homologuée pour l'accélération de la guérison de certaines fractures récentes avec immobilisation par plâtre et pour le traitement de l'absence de consolidation. La prévention de l'absence de consolidation chez certains groupes de patients plus à risque est également préconisée comme autre indication.

Une analyse exhaustive des publications scientifiques permet d'affirmer que la qualité de la preuve varie pour les trois indications mentionnées :

- Il n'existe aucune preuve que les ultrasons à faible intensité puissent prévenir l'absence de consolidation chez des groupes de patients plus à risque.

- Selon une méta-analyse de trois études randomisées comprenant un faible effectif total de patients, les ultrasons peuvent être efficaces pour accélérer la guérison de fractures traitées sans intervention chirurgicale. L'exclusion non justifiée d'une étude dans laquelle les patients avaient eu une stabilisation chirurgicale de cette méta-analyse et le faible effectif total de patients compris dans la méta-analyse font en sorte que la preuve d'efficacité pour l'accélération de la guérison doit être considérée comme faible.

- Les seules études qui ont examiné l'efficacité d'Exogen pour le traitement de l'absence de consolidation sont des séries de cas rétrospectifs utilisant une analyse d'autoappariement où chaque patient est son propre témoin (*self-paired study design*). Ce type d'analyse semble peu approprié dans le cas de l'absence de consolidation à cause de l'évolution naturelle de ce problème de guérison.

Selon l'évaluation de l'AETMIS, les études disponibles ne font état d'aucun effet négatif associé à ce traitement. Compte tenu des preuves d'efficacité et d'innocuité, l'AETMIS estime que, en ce qui a trait à l'accélération de la guérison et à la prévention de l'absence de consolidation, le niveau de preuve est insuffisant pour recommander l'utilisation des ultrasons à faible intensité. Pour l'absence de consolidation des fractures du tibia, cependant, le pronostic est si grave qu'il apparaît raisonnable d'envisager l'utilisation des ultrasons à faible intensité après l'échec d'une intervention chirurgicale et après un arrêt du processus de consolidation de plusieurs mois mesuré par des séries de clichés radiographiques en plusieurs plans. En ce qui a trait aux foyers de fractures autres que le tibia, les incertitudes concernant l'efficacité d'Exogen pour le traitement de l'absence de consolidation doivent être évaluées en fonction du pronostic propre à ces fractures et du contexte clinique

Compte tenu des données disponibles, l'AETMIS estime donc que les ultrasons à faible intensité pourraient constituer un traitement d'exception pour un nombre très restreint de patients.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS v

REMERCIEMENTS vi

RÉSUMÉ vii

1 INTRODUCTION 1

2 DESCRIPTION DE LA TECHNOLOGIE 1

3 MODES D'ACTION 2

4 ÉPIDÉMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DES FRACTURES 2

5 TRAITEMENT DES FRACTURES ET DONNÉES PROBANTES 4

6 EFFICACITÉ D'EXOGEN 5
- 6.1 Accélération de la guérison 5
- 6.2 Prévention de l'absence de consolidation 6
- 6.3 Traitement de l'absence de consolidation 7
- 6.4 Autres indications 8

7 INNOCUITÉ D'EXOGEN 9

8 CONCLUSIONS 9

ANNEXE 11

RÉFÉRENCES 12

TABLEAUX

TABLEAU 1 EXEMPLES DE DÉFINITIONS D'ABSENCE DE CONSOLIDATION 3

TABLEAU 2 PREUVES D'EFFICACITÉ 9

1 INTRODUCTION

Le présent document évalue sommairement l'efficacité et l'innocuité d'une approche de guérison de certaines fractures et complications de fractures par un traitement d'ultrasons à faible intensité (Exogen™). Cette note est l'adaptation d'un avis remis à la Société de l'assurance automobile du Québec (SAAQ) au printemps de 2003. Si l'avis comportait des informations propres au contexte décisionnel de cet organisme, cette note technique vise un public plus large, comprenant entre autres les professionnels qui traitent des patients présentant des complications de fractures. La recension des écrits scientifiques s'est terminée en avril 2003 pour l'avis, et en septembre 2003 pour la présente note technique.

2 DESCRIPTION DE LA TECHNOLOGIE

Le stimulateur de croissance osseuse Exogen emploie des ultrasons de faible intensité (*low-intensity ultrasound* [LIUS], 30 mW par cm carré d'intensité spatiotemporelle moyenne[1]), alors que les ultrasons utilisés pour le traitement des blessures des tissus mous peuvent atteindre une intensité allant jusqu'à 3 000 mW par cm carré [Medical Services Advisory Committee, 2002, p. 3]. Le niveau d'énergie de l'appareil correspond à peu près à celui des ultrasons diagnostiques. Le traitement est utilisé à domicile à raison de 20 minutes par jour pendant plusieurs mois pour accélérer la guérison de certaines fractures. L'appareil est soit loué, soit acheté et jeté après la période d'utilisation. Le coût total d'un traitement est d'environ 3 000 $[2]. Au niveau clinique, la compagnie Smith & Nephew détient le monopole mondial de cette technologie.

Aux États-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a autorisé l'utilisation de l'appareil pour la première fois en 1994, et ce, pour les indications suivantes :
l'accélération de la guérison des fractures récentes du radius distal avec déplacement postérieur (fractures de Colles), et
l'accélération de la guérison des fractures récentes du tibia, fermées ou de stade I ouvertes, et ce, à condition que ces fractures soient immobilisées par un plâtre avec une réduction fermée, s'il y a lieu. Pour l'indication d'accélération de la guérison de certaines fractures, Exogen est donc utilisé comme adjuvant du traitement standard. En 2000, la FDA a ajouté l'indication d'absence de consolidation de fractures (*non-union*) à son autorisation [Center for Devices and Radiological Health, 2000]. Pour cette indication, Exogen est employé soit pour traiter des patients après que d'autres interventions ont échoué à consolider la fracture, soit pour prévenir des chirurgies additionnelles. L'homologation canadienne comprend les mêmes indications que la FDA[3].

1 *Spatial-averaged temporal-averaged intensity*
2 Selon une lettre du 20 février 2002 de Christina Woodside, directrice générale de Smith & Nephew Canada, à Jacques Privé, vice-président de la SAAQ.
3 Communication personnelle par courriel avec Dorothy Corbett, Santé Canada, 14 juillet 2003.

3 MODES D'ACTION

L'effet positif des ultrasons sur le processus de guérison fait l'objet de recherches depuis plusieurs décennies. Un certain nombre de modes d'action ont été proposés pour expliquer cet effet [Hadjiargyrou *et al.*, 1998, tableau 1]. La théorie des micromouvements est la plus généralement acceptée [Pilla, 2002]. Il est établi que des stress mécaniques, sans aucun déplacement macroscopique, accélèrent la guérison des fractures. Ces micromouvements seraient le principal mode d'action des ultrasons [Medical Services Advisory Committee, 2002; Pilla, 2002; Sun *et al.*, 2001; Warden *et al.*, 2001a], bien que l'on ne sache pas comment ils agissent précisément.

Il semble n'exister aucune information sur le lien entre les paramètres de stimulation (fréquence, intensité, intervalle) et l'effet thérapeutique. Des recherches effectuées à partir d'un modèle animal indiquent qu'un appareil diagnostique à ultrasons exerce également un effet thérapeutique pour accélérer la guérison des fractures [Heybeli *et al.*, 2002].

4 ÉPIDÉMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DES FRACTURES

Aux États-Unis, le nombre annuel de fractures est évalué à 5,6 millions, et 5 à 10 % d'entre elles présenteraient des problèmes de consolidation ou de cal vicieux (*malunion*) [Einhorn, 1995]. En ce qui concerne la situation au Canada et au Québec, il semble qu'aucune étude de ce type n'ait été publiée. En 2001, la SAAQ a reçu sept demandes de remboursement. Certaines fractures, dont celles du tibia et du scaphoïde, sont particulièrement sujettes aux problèmes de consolidation.

Les systèmes de classification des fractures différencient les fractures fermées des fractures ouvertes. Ces dernières sont définies comme des fractures qui communiquent avec des plaies, habituellement à proximité du foyer de fracture [Cole et McNally, 2002]. Les fractures ouvertes sont habituellement classées selon le système de Gustilo et Anderson, qui comporte trois niveaux de gravité. Le type I inclut les fractures associées à des plaies propres de moins de 1 cm, et le type II, les fractures associées à des plaies de plus de 1 cm sans atteinte importante des tissus mous. Le type III, qui correspond à des fractures causées par un impact à forte énergie, comprend trois sous-types (IIIa, IIIb et IIIc) [Cole et McNally, 2002].

Les fractures des os longs, tel le tibia, sont souvent associées à des traumatismes multiples. Les fractures dues à des accidents de la circulation sont généralement particulièrement graves, c'est-à-dire des types II et III, et sujettes aux problèmes de consolidation [Karladani *et al.*, 2001].

La guérison des fractures dépend d'une cascade d'événements complexes. Les phases d'induction de cellules ostéogéniques, de réaction inflammatoire, de formation du cal fibrocartilagineux, de formation du cal osseux et de remodelage se succèdent sur une période de plusieurs mois [Mandracchia *et al.*, 2001]. Si le processus de guérison est plus lent que prévu, nous parlons de *retard de consolidation*, et lorsqu'il y a arrêt du processus de guérison, d'*absence de consolidation*.

Certains facteurs tels qu'un âge avancé et le tabagisme ralentissent la progression du processus de guérison, mais nous ne disposons pas de données solides quant à leur effet sur l'absence de consolidation. En ce qui concerne les fractures du tibia fermées ou ouvertes de type I, le tabagisme ralentit le processus de guérison mais ne semble pas pour autant entraîner un risque accru d'absence de consolidation [Schmitz *et al.*,

1999]. Pour ce qui est des fractures du tibia plus graves, le tabagisme semble augmenter le risque d'absence de consolidation [Adams *et al.*, 2001]. De plus, le tabagisme constitue un facteur de risque de fractures du tibia, peut-être à cause de son effet de décalcification [Kyro *et al.*, 1993]. Certains auteurs jugent que le diabète constitue également un facteur de risque de complications [Loder, 1988], mais les études sont contradictoires à cet égard [Herskind *et al.*, 1992].

Compte tenu de la grande variabilité des types de fractures et de leur gravité, il est très difficile de déterminer des critères généraux de retard ou d'absence de consolidation. Le tableau 1 montre des exemples de définitions d'absence de consolidation.

TABLEAU 1

Exemples de définitions d'absence de consolidation

TYPE DE FRACTURE	DÉFINITION	RÉFÉRENCE
Toutes les fractures	Fracture non consolidée survenue il y a plus de huit mois	Danis, 1949, cité dans Randolph et Vogler, 1985
Toutes les fractures	Fracture non consolidée survenue il y a plus de six mois	Crenshaw, 1971, cité dans Randolph et Vogler, 1985
Toutes les fractures	Arrêt de guérison pendant plus de trois mois, objectivé par des séries de clichés radiographiques en plusieurs plans	Centers for Medicare & Medicaid Services, 1999
Scaphoïde	Fracture non consolidée survenue il y a plus de 240 jours	Mayr *et al.*, 2002
Tibia	Fracture non consolidée survenue dans un intervalle allant de plus de deux mois jusqu'à plus de 12 mois, variation dans les opinions exprimées par les praticiens	Opinions d'orthopédistes selon une enquête internationale [Bhandari *et al.*, 2002b]

Une proportion certaine des absences de consolidation (telles qu'elles sont définies au tableau 1) guériront si l'immobilisation est maintenue pendant une assez longue période. En effet, la consolidation par voie endo-osseuse peut mener lentement vers la guérison, et ce, même si la voie habituelle de consolidation par cal osseux fait défaut [Marsh, 1998].

Dans le cadre d'une décision de remboursement du traitement d'absence de consolidation par des moyens électromagnétiques, le programme Medicare, à partir d'une consultation d'experts, a établi un critère d'arrêt de guérison d'au moins trois mois fondé notamment sur les résultats de séries de clichés radiographiques en plusieurs plans [Centers for Medicare & Medicaid Services, 1999].

5 TRAITEMENT DES FRACTURES ET DONNÉES PROBANTES

Le traitement des fractures vise à créer un milieu favorable aux processus de guérison [Marsh et Li, 1999]. La compréhension de ces processus a permis une évolution importante des techniques et des résultats thérapeutiques. Lors de la guerre civile américaine, une fracture ouverte du tibia se soldait presque toujours par une amputation. Depuis quelques décennies, ces fractures ne nécessitent une amputation que dans des cas très graves. Pour ces fractures du tibia de type IIIc, les taux globaux d'amputation varient entre 42 et 88 % selon différentes études [Rosenberg et Patterson, 1998, tableau 1]. L'auteur de l'étude (Georgiadis, 1993) indiquant le taux d'amputation le plus élevé dans le tableau de Rosenberg et Patterson (88 %, soit 15 patients sur 17) faisait état, neuf ans plus tard, d'un taux d'amputation de 7 % (1 patient sur 14) [Georgiadis, 2002].

Le traitement des fractures comprend un nombre croissant d'approches et de techniques différentes. Les thérapies fondées sur l'amplification des phénomènes biologiques naturels de guérison par des moyens électromagnétiques, des ultrasons ou des protéines ostéogéniques s'inscrivent dans cette évolution technologique [Einhorn, 1996; Niyibizi et Kim, 2000].

L'élargissement de l'éventail des options de traitement des différentes fractures ne s'est cependant pas assorti d'un processus d'évaluation comparative des différentes approches. Les efforts d'évaluation sont donc insuffisants, et souvent d'une qualité méthodologique relativement faible [Bhandari *et al.*, 2002a; Bhandari *et al.*, 2001]. Pour plusieurs fractures, le traitement optimal fait l'objet de controverses cliniques. Dans un traité de référence en orthopédie [Rockwood *et al.*, 2001], chaque description d'un problème clinique et de son traitement se termine par une section intitulée « Méthode de traitement privilégiée par l'auteur ». Cette conclusion subjective des discussions sur les approches thérapeutiques pourrait probablement s'expliquer par le manque de données probantes en orthopédie et par le fait qu'on s'en sert peu pour appuyer les pratiques cliniques.

L'évaluation de l'efficacité d'Exogen s'inscrit dans ce contexte, qui s'accompagne d'une faible standardisation de la pratique pour un même problème clinique. Comment évaluer, par exemple, la valeur d'une nouvelle technique comme Exogen pour le traitement des fractures du tibia alors qu'il n'y a pas de consensus chez les orthopédistes quant aux approches à privilégier pour traiter cette fracture ? Il existe des données probantes pour guider les choix de traitement de certains types de fractures du tibia, mais elles ne sont pas toujours prises en compte par les praticiens [Bhandari *et al.*, 2001; Bhandari *et al.*, 2002]; quant au traitement d'autres types de fractures du tibia, il n'y a pas encore suffisamment de publications scientifiques pour guider le choix des praticiens [Littenberg *et al.*, 1998].

Le manque de standardisation dans les mesures des résultats des traitements constitue une difficulté importante dans l'évaluation des différentes approches thérapeutiques d'un même problème clinique. Ainsi, l'évaluation des résultats des traitements de fractures fermées du tibia dans un centre hospitalier écossais conclut qu'il n'existe aucune échelle d'évaluation validée. Avec deux échelles de mesure comportant des critères différents, le pourcentage de patients traités ayant eu un résultat insatisfaisant était soit de 4 %, soit de 42 % [Bridgman et Baird, 1993]. L'évaluation radiologique de la consolidation, qui devrait être plus objective, reflète aussi ce manque de standardisation. Ainsi, une étude menée sur la concordance interobservateurs et intra-observateur de l'évaluation radiologique de la consolidation des fractures du tibia par enclouage conclut qu'avec un coefficient Kappa[4] de 0,82, la continuité de l'os cortical sur plusieurs plans constitue le meilleur critère, mais qu'il n'existe aucune échelle d'évaluation validée [Whelan *et al.*, 2002].

4. Pour plus d'informations sur le test non paramétrique Kappa (K) de Cohen utilisé dans cette étude, consulter l'adresse Internet suivante : http://kappa.chez.tiscali.fr/kappa_intro.htm

6 EFFICACITÉ D'EXOGEN

L'efficacité d'une technologie ou d'une intervention dépend de son aptitude à produire le bénéfice escompté pour un problème de santé donné, dans des conditions définies pour des patients appartenant à une population déterminée. Il est donc nécessaire de préciser le bénéfice escompté par l'application d'Exogen, son aptitude à produire ce bénéfice, le problème de santé en cause, le type de patients visés et les conditions d'utilisation de cette forme de traitement. Dans le cas des fractures, Exogen peut être utilisé pour trois indications différentes :

- l'accélération de la guérison, incluant les retards de consolidation,
- la prévention de l'absence de consolidation, et
- le traitement de l'absence de consolidation.

Nous allons maintenant examiner l'efficacité d'Exogen pour chacune de ces indications.

6.1 ACCÉLÉRATION DE LA GUÉRISON

Comme on l'a mentionné, la FDA a autorisé en 1994 l'utilisation d'Exogen aux États-Unis comme adjuvant du traitement standard des fractures récentes du radius distal avec déplacement postérieur (fractures de Colles) et des fractures récentes du tibia fermées ou ouvertes de type I selon la classification de Gustilo et Anderson (voir la section 4).

En 1996 et en 1998, Medicare a refusé les demandes du fabricant de rembourser les frais d'utilisation d'Exogen pour accélérer la guérison des fractures. Les motifs invoqués dans le refus de 1996 portent sur le faible niveau de preuve des études d'efficacité et sur le fait que la population assurée par le programme Medicare ne correspond pas au profil de population de ces études. Medicare assure essentiellement des personnes de 65 ans et plus qui souffrent souvent de maladies concomitantes. Or, les études d'efficacité soumises par la compagnie à l'appui de sa demande excluaient les patients qui recevaient des anticoagulants, des anti-inflammatoires ou des inhibiteurs calciques. De plus, les patients souffrant d'insuffisance vasculaire, ayant des antécédents de thrombophlébite ou des problèmes de nutrition ou d'alcoolisme étaient exclus des études sur l'efficacité du traitement. La décision de 1998, quant à elle, a été fondée sur l'absence d'études :

- examinant les répercussions fonctionnelles;
- d'efficacité pour les personnes âgées; et
- portant sur la prévention des retards et des absences de consolidation [Centers for Medicare & Medicaid Services, 2000].

L'agence australienne d'évaluation des technologies, le *Medical Services Advisory Committee*, a répertorié quatre études randomisées sur l'efficacité d'Exogen pour accélérer la guérison des fractures [Emami *et al.*, 1999; Heckman *et al.*, 1994; Kristiansen *et al.*, 1997; Mayr *et al.*, 2000]. Les détails de ces études sont présentés en annexe. Deux de ces études, qui ont été jugées d'excellente qualité, ont évalué l'efficacité d'Exogen pour accélérer la guérison de fractures du tibia fermées et ouvertes de type I. L'étude qui a comparé l'efficacité d'Exogen associé à un traitement d'immobilisation par plâtre conclut que ce traitement est efficace [Heckman *et al.*, 1994]. L'autre, qui a comparé l'efficacité d'Exogen associé à un traitement par enclouage, conclut que ce traitement n'est pas efficace [Emami *et al.*, 1999]. À la lumière de ces résultats contradictoires, l'agence d'évaluation australienne recommande de ne pas rembourser les frais liés à l'utilisation d'Exogen pour l'indication d'accélération de la guérison de fractures [Medical Services Advisory Committee, 2002].

La seule méta-analyse qui a examiné l'efficacité des ultrasons pour accélérer le processus de guérison [Busse *et al.*, 2002] a répertorié les quatre mêmes études randomisées que l'agence australienne [Medical Services Advisory Committee, 2002]. Elle n'inclut cependant que les études qui ont comparé l'efficacité d'Exogen associé à une immobilisation par plâtre [Heckman *et al.*, 1994; Kristiansen *et al.*, 1997; Mayr *et al.*, 2000], excluant ainsi l'étude qui

avait obtenu des résultats négatifs [Emami *et al.*, 1999]. Les auteurs n'ont pas justifié le critère d'exclusion des études comportant une stabilisation chirurgicale.

Selon cette méta-analyse de Busse, Exogen serait efficace pour accélérer le processus de guérison. Compte tenu des diverses lacunes des études primaires et de la méta-analyse, les auteurs se bornent à conclure que les ultrasons *peuvent être* efficaces (plutôt que d'affirmer qu'ils *sont* efficaces) pour cette indication. La revue Bandolier, une publication électronique dans le domaine de la médecine factuelle, félicite les auteurs de cette méta-analyse pour leur prudence quant à l'interprétation des données. La revue souligne également que les études incluses dans cette méta-analyse ne comprennent que de petits effectifs et que des études aux résultats négatifs non publiées pourraient facilement en invalider les conclusions :

> Les auteurs sont à juste titre prudents dans leurs conclusions. Ils affirment que les ultrasons **peuvent** réduire le temps de guérison des fractures non traitées par voie chirurgicale. Ils laissent entendre que nous devrions nous méfier du résultat de la méta-analyse parce qu'il y a peu de données. Et les essais sont bons, ont des cotes de haute qualité, contrairement à certaines recensions comportant de petites quantités d'informations dont la piètre qualité est noyée sous une logorrhée d'équivoques et d'ambiguïtés.
>
> Souvent lorsque nous procédons à une recension systématique, nous n'avons pas idée de la **quantité** d'informations qui nous permettrait d'être sûrs du résultat. S'il y a peu d'informations, comme c'est le cas ici, des essais non publiés ayant obtenu des résultats négatifs pourraient alors revêtir une grande importance. Et bientôt, on essaiera de vous vendre l'idée en vous disant qu'elle est fondée sur « des données probantes » ! (traduction libre) [Pulsed ultrasound for fracture healing, 2002].

Malgré la bonne qualité méthodologique des études qui comparent l'utilisation d'Exogen associé à une immobilisation par plâtre et le résultat de la méta-analyse de ces études, nous constatons des carences importantes quant à la force de cette preuve, et ce, à cause du faible effectif de la méta-analyse et de l'exclusion de l'étude comportant une stabilisation chirurgicale, que les auteurs n'ont pas justifiée.

Dans les modèles animaux, la présence d'implants métalliques n'affecte pas l'efficacité des ultrasons [Center for Devices and Radiological Health, 2000]. Il serait donc étonnant que les résultats de l'étude où les sujets avaient eu une stabilisation chirurgicale soient négatifs à cause de l'implant métallique. Les différences de résultats pourraient peut-être s'expliquer par le type de patients inclus dans les deux études. Si l'on veut étudier l'effet adjuvant des ultrasons pour traiter des fractures immobilisées par plâtre, il faut que la fracture soit stable, une fracture instable devant être traitée par stabilisation chirurgicale. Les patients de l'étude utilisant un traitement adjuvant par ultrasons associé à une stabilisation chirurgicale avaient probablement des fractures instables. Il y a donc une différence dans le type de fractures incluses dans les deux études qui arrivent à des conclusions contradictoires.

De plus, dans l'étude comportant une immobilisation par plâtre, 64 des 67 sujets présentaient une fracture fermée [Heckman *et al.*, 1994]. Il y donc lieu de s'interroger globalement sur l'efficacité d'Exogen pour accélérer la guérison des fractures ouvertes, même de type I.

Aucune des trois études n'a mesuré l'effet du traitement sur le fonctionnement du membre atteint. L'une des études a utilisé la consolidation objectivée radiologiquement et cliniquement comme mesure de résultat [Heckman *et al.*, 1994], et les deux autres uniquement la consolidation objectivée radiologiquement [Kristiansen *et al.*, 1997; Mayr *et al.*, 2000].

6.2 PRÉVENTION DE L'ABSENCE DE CONSOLIDATION

Il semble qu'aucune étude n'ait visé à examiner l'efficacité d'Exogen pour prévenir l'absence de consolidation. En se fondant sur des études portant sur l'accélération du temps de guérison, certains auteurs affirment que ce traitement peut prévenir les problèmes d'absence de consolidation. Ainsi, les auteurs de la méta-analyse concluent que les ultrasons non seulement peuvent être efficaces pour accélérer la guérison, mais qu'ils peuvent également diminuer les problèmes de retard et d'absence de consolidation [Busse *et al.*, 2002]. Dans une lettre au rédacteur, un commentaire sur cet article juge que

l'affirmation concernant l'absence de consolidation n'est pas appuyée par des données scientifiques [McAlinden, 2002].

En effet, un traitement qui accélère le processus de guérison diminuera les retards de consolidation, qui sont par définition des guérisons plus lentes que prévu. Ce qui ne signifie aucunement qu'il agira automatiquement sur l'absence de consolidation, qui est un arrêt du processus de guérison. À ce jour, il n'existe donc aucune preuve qu'Exogen soit efficace pour prévenir l'absence de consolidation.

Au moins une compagnie d'assurance américaine a toutefois accepté de rembourser les frais d'utilisation d'Exogen pour le traitement des fractures chez des patient fumeurs ou diabétiques, à partir du principe que ces derniers sont plus susceptibles d'avoir des retards et des absences de consolidation [The Regence Group, 2002].

6.3 TRAITEMENT DE L'ABSENCE DE CONSOLIDATION

Les seules études qui ont examiné l'efficacité d'Exogen pour le traitement de l'absence de consolidation sont des études de séries de cas rétrospectives [Frankel et Mizuho, 2002; Mayr *et al.*, 2000; Mayr *et al.*, 2002; Nolte *et al.*, 2001][5]. L'agence d'évaluation australienne juge que le niveau de preuve de ce type d'étude est trop faible pour justifier un remboursement des frais d'utilisation de cette technologie [Medical Services Advisory Committee, 2002]. Toutefois, l'évaluation effectuée pour le compte de Medicare aux États-Unis juge que la méthode des études de séries de cas rétrospectives peut être acceptable pour cette indication, même si des études randomisées auraient été préférables.

Ces études de séries de cas ont utilisé un plan d'auto-appariement où chaque patient est son propre témoin (*self-paired study design*). Elles se fondent sur le postulat que les chances de guérison spontanée d'une absence de consolidation sont de l'ordre de zéro. Selon une analyse en intention de traiter, le taux de guérison serait de 64 à 82 %, et donc suffisant pour établir l'efficacité de l'intervention[6]. L'évaluation américaine accepte cette analyse, et le programme Medicare rembourse les frais liés à l'utilisation d'Exogen pour traiter l'absence de consolidation, définie comme un arrêt du processus de guérison d'au moins trois mois, et fondée notamment sur l'examen des résultats de séries de clichés radiographiques en plusieurs plans [Centers for Medicare & Medicaid Services, 1999]. De plus, il faut qu'au moins une intervention chirurgicale ait été effectuée pour traiter cette absence de consolidation.

Ce dernier critère est basé sur le fait que 80 % des patients inclus dans les études encore inédites lors de l'évaluation de Medicare ont subi au moins une intervention chirurgicale avant de commencer un traitement avec Exogen. Depuis cette évaluation, l'une de ces études a été publiée [Nolte *et al.*, 2001], dans laquelle 21 des 29 patients (72 %) avaient subi une intervention chirurgicale pour traiter l'absence de consolidation de fractures de différents os avant de recevoir le traitement par ultrasons.

Depuis l'évaluation de Medicare, une autre étude a été publiée. Elle portait sur 36 patients ayant une absence de consolidation de fracture du scaphoïde, et a enregistré un taux de succès de 86,1 %. La définition de l'absence de consolidation utilisée dans cette étude était l'absence de guérison plus de 240 jours après la fracture [Mayr *et al.*, 2002]. L'article ne permet pas de déterminer avec certitude le nombre de patients qui ont subi une intervention chirurgicale avant le début du traitement.

L'écart entre le jugement de l'agence d'évaluation australienne et celui de l'agence d'évaluation américaine concernant le traitement de l'absence de consolidation illustre le rôle central du cadre de référence qui sert à établir la force de la preuve. En ce qui concerne l'acceptation de plans d'études de séries de cas où chaque patient est son propre témoin (auto-appariement), nous nous interrogeons sur l'affirmation selon laquelle les chances de guérison tardive d'une absence de

5 L'évaluation de l'agence australienne et celle effectuée pour le compte de Medicare font également référence à un certain nombre d'études qui ont été soumises par le fabricant comme des études non publiées

6 Les auteurs de cette analyse ont opté pour un taux de guérison tardive dit prudent de 5 % plutôt que de 0 % [Centers for Medicare & Medicaid Services, 2000]

consolidation sont de l'ordre de 0 %. Les résultats préliminaires d'une étude randomisée portant sur l'efficacité des champs électromagnétiques pour traiter l'absence de consolidation de fractures du tibia faisaient état d'une efficacité comparable dans le groupe traité avec des champs électromagnétiques (cinq patients sur neuf) et dans le groupe témoin traité par une immobilisation prolongée (cinq patients sur sept) sur une période de 24 semaines. Ces résultats sont surprenants, étant donné que les critères d'inclusion de cette étude exigeaient un intervalle d'au moins un an depuis la fracture et un arrêt du processus de guérison d'au moins trois mois [Barker *et al.*, 1984]. Malheureusement, nous n'avons pu retracer d'autres publications reliées à cette étude. Ces résultats semblent cependant indiquer qu'un traitement non chirurgical de l'absence de consolidation peut donner des taux de guérison importants même si le processus de consolidation a été arrêté pendant trois mois. Ces résultats s'expliquent probablement par la guérison par voie endo-osseuse, qui peut mener lentement vers une guérison, et ce, même si la voie de consolidation habituelle par cal osseux fait défaut [Marsh, 1998]. De plus, l'absence d'échelles d'évaluation radiologique et la variabilité dans la concordance interobservateurs et intra-observateur de cette évaluation [Whelan *et al.*, 2002] peuvent entraîner des erreurs de jugement quant à l'arrêt du processus de consolidation.

L'étude portant sur le traitement de l'absence de consolidation de fractures du scaphoïde a utilisé comme critère d'absence de guérison la non-consolidation d'une fracture survenue il y a plus de 240 jours [Mayr *et al.*, 2002]. À partir de l'article, il est impossible de conclure à l'efficacité d'Exogen selon le critère de Medicare, à savoir un arrêt de guérison d'au moins trois mois fondé notamment sur l'examen des résultats de séries de clichés radiographiques en plusieurs plans. L'autre étude a utilisé le critère d'un arrêt de guérison d'au moins trois mois pour évaluer l'efficacité d'Exogen (chez 29 patients) pour le traitement de fractures dont le foyer et le type étaient différents os. Les auteurs n'ont cependant pas précisé le mode de suivi radiologique [Nolte *et al.*, 2001].

Dans certains pays d'Europe, le traitement de l'absence de consolidation par des ondes de choc extracorporelles est très répandu. Une évaluation récente indique que la preuve d'efficacité basée sur des études de séries de cas disparaît lorsque l'on compare l'amélioration clinique avec l'évolution naturelle de ce problème de guérison [Biedermann *et al.*, 2003].

La force de la preuve de l'efficacité d'Exogen pour le traitement de l'absence de consolidation est donc fortement affaiblie par l'absence d'études randomisées et par des indications selon lesquelles la méthode d'analyse par auto-appariement utilisée dans les études de séries de cas n'est pas appropriée à cause de l'évolution naturelle de ce problème de guérison.

6.4 AUTRES INDICATIONS

L'effet possible de stimulation de la croissance osseuse par ultrasons pourrait s'avérer intéressant pour l'ancrage de certains types de prothèses et le traitement de l'ostéoporose. Une étude réalisée sur des animaux indique qu'Exogen augmente l'ancrage osseux d'un implant métallique poreux [Tanzer *et al.*, 2001]. Il semble que ce type d'utilisation n'ait pas fait l'objet d'études chez l'humain. L'emploi des ultrasons pour influencer le processus d'ostéoporose ne semble pas efficace, probablement parce que l'énergie des ultrasons ne permet pas de pénétrer suffisamment le cortex d'os intacts [Warden *et al.*, 2001b].

7 INNOCUITÉ D'EXOGEN

Les ultrasons utilisés à des fins thérapeutiques sur les tissus mous produisent des effets thermiques à l'intérieur des tissus. Appliqués au niveau maximal de puissance (3 000 mW par cm carré d'intensité moyenne), ils peuvent nuire au tissu osseux, particulièrement aux os en croissance [Nussbaum, 1998]. Le stimulateur de croissance osseuse Exogen emploie des ultrasons de faible intensité dont le niveau d'énergie est comparable à celui des ultrasons diagnostiques (30 mW par cm carré d'intensité moyenne). Ce niveau d'énergie n'a pas d'effets thermiques ni d'effet néfaste apparent [Nussbaum, 1998]. Les études présentées pour appuyer l'ajout « absence de consolidation » aux indications reconnues par la FDA montrent de plus que la présence d'implants métalliques n'entraîne ni effet thermique, ni interactions avec ces implants [Center for Devices and Radiological Health, 2000].

La méta-analyse portant sur l'efficacité d'Exogen pour accélérer la guérison de fractures mentionne des études qui montrent que les appareils d'ultrasons utilisés pour le traitement des tissus mous ne sont souvent pas assez calibrés. Les auteurs mentionnent que les appareils de type Exogen ne semblent pas sujets à des problèmes de calibrage [Busse *et al.*, 2002].

En conclusion, les études disponibles ne font état d'aucun effet néfaste associé à l'utilisation de la technologie Exogen

8 CONCLUSIONS

Le rôle thérapeutique des ultrasons pour la consolidation des fractures reste marginal. À titre d'exemple, un traité récent d'orthopédie ne fait aucune mention de ce type de traitement [Bulstrode, 2002]. Un autre traité juge que, pour les absences de consolidation des fractures du tibia, les ultrasons sont recommandés lorsque les interventions chirurgicales sont contre-indiquées; il s'agirait cependant d'un traitement exceptionnel [Goulet et Hak, 2001].

Les preuves d'efficacité que nous avons analysées s'avèrent faibles (tableau 2).

TABLEAU 2

Preuves d'efficacité

INDICATION	PREUVE D'EFFICACITÉ
Accélération de la guérison	Efficace pour des fractures traitées sans intervention chirurgicale, selon une méta-analyse de trois études randomisées comprenant un faible effectif total de patients. Ce petit effectif affaiblit considérablement la preuve.
Prévention de l'absence de consolidation	Pas de preuve d'efficacité clinique.
Traitement de l'absence de consolidation	Efficace selon des études de séries de cas. Aucune étude randomisée.
Autres indications	Pas de preuve d'efficacité clinique.

La preuve de l'efficacité d'Exogen pour accélérer la guérison est affaiblie par le petit effectif des études et de la méta-analyse. De plus, la force de cette preuve dépend du fait que la méta-analyse a exclu l'étude portant sur des fractures traitées par stabilisation chirurgicale. Comme on l'explique à la section 6.1, en ce qui concerne les fractures du tibia, les ultrasons ne semblent efficaces que pour accélérer la guérison des fractures fermées suffisamment stables pour être immobilisées par plâtre. Pour le traitement de l'absence de consolidation, la preuve de l'efficacité est fortement affaiblie par l'absence d'études randomisées et par des indications selon lesquelles la méthode d'analyse par auto-appariement utilisée dans les études de séries de cas n'est pas appropriée à cause de l'évolution naturelle de ce problème de guérison.

Compte tenu de ce faible niveau de preuve, nous ne pouvons recommander l'utilisation des ultrasons pour le traitement des fractures. L'absence de consolidation constitue cependant une exception. En ce qui concerne l'absence de consolidation des fractures du tibia, le pronostic est si grave qu'il nous apparaît raisonnable d'envisager l'utilisation des ultrasons à faible intensité après échec d'au moins une intervention chirurgicale et après un arrêt du processus de consolidation de plusieurs mois mesuré par des séries de clichés radiographiques en plusieurs plans. Pour les foyers de fractures autres que le tibia, les incertitudes concernant l'efficacité d'Exogen pour le traitement de l'absence de consolidation doivent être évaluées en fonction du pronostic propre à ces fractures et du contexte clinique. Compte tenu des données disponibles, l'AETMIS estime donc que les ultrasons à faible intensité pourraient constituer un traitement d'exception pour un nombre très restreint de patients.

ANNEXE

Études randomisées sur l'accélération de la guérison

ÉTUDE	FOYER DE FRACTURE	TRAITEMENT	NOMBRE DE FRACTURES		TYPE DE FRACTURE		EFFET
			Groupe expérimental	Groupe témoin	Fermée	Ouverte	
Mayr *et al.*, 2000	Scaphoïde	Immobilisation par plâtre	15	15	30	0	Moyenne de consolidation objectivée par radiographie de 43 *versus* 62 jours. Différence statistiquement significative.
Emami *et al.*, 1999	Diaphyse du tibia	Enclouage	15	17	28	4 (stade I)	Moyenne de consolidation de 155 *versus* 125 jours. Pas de différence significative.
Kristiansen *et al.*, 1997	Radius distal	Immobilisation par plâtre	30	31	61	0	Moyenne de consolidation objectivée par radiographie de 64 *versus* 87 jours.* Différence statistiquement significative.
Heckman *et al.*, 1994	Diaphyse du tibia	Immobilisation par plâtre	33	34	64	3 (stade I)	Moyenne de consolidation objectivée par radiographie de 102 *versus* 190 jours. Différence statistiquement significative.

* Selon l'analyse de cette étude effectuée par le Medical Services Advisory Committee, qui a retenu le critère d'une consolidation de trois cortex osseux sur quatre selon le radiologiste indépendant plutôt que selon le chercheur principal [Medical Services Advisory Committee, 2002].

RÉFÉRENCES

Pulsed ultrasound for fracture healing, 2002. Disponible : http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band99/b99-5.html. (Page consultée le 12 janvier 2004.)

Adams CI, Keating JF, Court-Brown CM. Cigarette smoking and open tibial fractures. Injury 2001;32(1):61-5.

Barker AT, Dixon RA, Sharrard WJ, Sutcliffe ML. Pulsed magnetic field therapy for tibial non-union. Interim results of a double-blind trial. Lancet 1984;1(8384):994-6.

Bhandari M, Guyatt GH, Montori V, Devereaux PJ, Swiontkowski MF. User's guide to the orthopaedic literature: how to use a systematic literature review. J Bone Joint Surg Am 2002a;84-A(9):1672-82.

Bhandari M, Guyatt GH, Swiontkowski MF, Tornetta P 3rd, Sprague S, Schemitsch EH. A lack of consensus in the assessment of fracture healing among orthopaedic surgeons. J Orthop Trauma 2002b;16(8):562-6.

Bhandari M, Guyatt GH, Swiontkowski MF, et al. Surgeons' preferences for the operative treatment of fractures of the tibial shaft. An international survey. J Bone Joint Surg Am 2001;83-A(11):1746-52.

Bhandari M, Guyatt GH, Tornetta P 3rd, et al. Current practice in the intramedullary nailing of tibial shaft fractures: an international survey. J Trauma 2002;53(4):725-32.

Bhandari M, Morrow F, Kulkarni AV, Tornetta P 3rd. Meta-analyses in orthopaedic surgery. A systematic review of their methodologies. J Bone Joint Surg Am 2001;83-A(1):15-24.

Biedermann R, Martin A, Handle G, Auckenthaler T, Bach C, Krismer M. Extracorporeal shock waves in the treatment of nonunions. J Trauma 2003;54(5):936-42.

Bridgman SA, Baird K. Audit of closed tibial fractures: what is a satisfactory outcome? Injury 1993; 24(2):85-9.

Bulstrode CJ. Oxford Textbook of Orthopedics and Trauma. Oxford : Oxford University Press; 2002.

Busse JW, Bhandari M, Kulkarni AV, Tunks E. The effect of low-intensity pulsed ultrasound therapy on time to fracture healing: a meta-analysis. CMAJ 2002;166(4):437-41. Disponible : http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=11873920. (Page consultée le 12 janvier 2004.)

Center for Devices and Radiological Health. P900009-Exogen 2000® Summary of Safety and Effectiveness. Rockville, Maryland : Food and Drug Administration, 2000. Disponible : http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p900009s006.html. (Page consultée le 12 janvier 2004) .

Centers for Medicare & Medicaid Services. Electrical Stimulation for Fracture Healing (#CAG-00043). Baltimore : Centers for Medicare & Medicaid Services, 1999. Medicare Coverage Policy. Disponible : http://www.cms.hhs.gov/ncdr/searchdisplay.asp?id=24. (Page consultée le 12 janvier 2004.)

Centers for Medicare & Medicaid Services. Ultrasound Stimulation for Nonunion Fracture Healing (#CAG-00022N). Baltimore : Centers for Medicare & Medicaid Services, 2000. Medicare Coverage Policy. Disponible : http://www.cms.hhs.gov/ncdr/memo.asp?id=76. (Page consultée le 12 janvier 2004.)

Cole AS, McNally MA. The management of open fractures. Dans : Bulstrode CJ. Oxford Textbook of Orthopedics and Trauma. Oxford : Oxford University Press; 2002: 1636-51.

Crenshaw AH. Campbell's Operative Orthopaedics. 5e éd. St. Louis : Mosby; 1971.

Danis R. Théorie et pratique de l'ostéosynthèse. Paris : Masson; 1949.

Einhorn TA. Enhancement of fracture-healing. J Bone Joint Surg Am 1995;77(6):940-56.

Einhorn TA. Enhancement of fracture healing. Instr Course Lect 1996;45:401-16.

Emami A, Petren-Mallmin M, Larsson S. No effect of low-intensity ultrasound on healing time of intramedullary fixed tibial fractures. J Orthop Trauma 1999;13(4):252-7.

Frankel VH, Mizuho K. Management of non-union with pulsed low-intensity ultrasound therapy—international results. Surg Technol Int 2002;10:195-200.

Georgiadis GM. Limb salvage versus amputation. Dans : Bulstrode CJ. Oxford Textbook of Orthopedics and Trauma. Oxford : Oxford University Press; 2002: 1681-90.

Goulet JA, Hak DJ. Tibial malunion and nonunion. Dans : Chapman MW, Campbell WC. Chapman's orthopaedic surgery. 3e éd. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

Hadjiargyrou M, McLeod K, Ryaby JP, Rubin C. Enhancement of fracture healing by low intensity ultrasound. Clin Orthop 1998(355 Suppl):S216-29.

Heckman JD, Ryaby JP, McCabe J, Frey JJ, Kilcoyne RF. Acceleration of tibial fracture-healing by non-invasive, low-intensity pulsed ultrasound. J Bone Joint Surg Am 1994;76(1):26-34.

Herskind AM, Christensen K, Norgaard-Andersen K, Andersen JF. Diabetes mellitus and healing of closed fractures. Diabete Metab 1992;18(1):63-4.

Heybeli N, Yesildag A, Oyar O, Gulsoy UK, Tekinsoy MA, Mumcu EF. Diagnostic ultrasound treatment increases the bone fracture-healing rate in an internally fixed rat femoral osteotomy model. J Ultrasound Med 2002;21(12):1357-63.

Karladani AH, Granhed H, Karrholm J, Styf J. The influence of fracture etiology and type on fracture healing: a review of 104 consecutive tibial shaft fractures. Arch Orthop Trauma Surg 2001;121 (6):325-8.

Kristiansen TK, Ryaby JP, McCabe J, Frey JJ, Roe LR. Accelerated healing of distal radial fractures with the use of specific, low-intensity ultrasound. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Bone Joint Surg Am 1997;79(7):961-73.

Kyro A, Usenius JP, Aarnio M, Kunnamo I, Avikainen V. Are smokers a risk group for delayed healing of tibial shaft fractures? Ann Chir Gynaecol 1993;82(4):254-62.

Littenberg B, Weinstein LP, McCarren M, et al. Closed fractures of the tibial shaft. A meta-analysis of three methods of treatment. J Bone Joint Surg Am 1998;80(2):174-83.

Loder RT. The influence of diabetes mellitus on the healing of closed fractures. Clin Orthop 1988;232: 210-6.

Mandracchia VJ, Nelson SC, Barp EA. Current concepts of bone healing. Clin Podiatr Med Surg 2001; 18(1):55-77.

Marsh D. Concepts of fracture union, delayed union, and nonunion. Clin Orthop 1998(355 Suppl):S22-30.

Marsh DR, Li G. The biology of fracture healing: optimising outcome. Br Med Bull 1999;55(4):856-69.

Mayr E, Frankel V, Ruter A. Ultrasound—an alternative healing method for nonunions? Arch Orthop Trauma Surg 2000;120(1-2):1-8.

Mayr E, Mockl C, Lenich A, Ecker M, Ruter A. Ist niedrig-intensiver Ultraschall bei der Behandlung von Frakturheilungsstörungen wirksam? Unfallchirurg 2002;105(2):108-15.

Mayr E, Rudzki MM, Rudzki M, Borchardt B, Hausser H, Ruter A. Beschleunigt niedrig intensiver, gepulster Ultraschall die Heilung von Skaphoidfrakturen? Handchir Mikrochir Plast Chir 2000;32 (2):115-22.

McAlinden MM. Fracture healing using low-intensity pulsed ultrasound. CMAJ 2002;167(2):128-a. Disponible : http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/167/2/128-a. (Page consultée le 12 janvier 2004.)

Medical Services Advisory Committee. Low Intensity Ultrasound Treatment for Acceleration of Bone Fracture Healing—Exogen™ Bone Growth Stimulation. Canberra : Medical Services Advisory Committee, 2002. Disponible : http://www.msac.gov.au/pdfs/msac1030.pdf. (Page consultée le 12 janvier 2004.)

Niyibizi C, Kim M. Novel approaches to fracture healing. Expert Opin Investig Drugs 2000;9(7):1573-80.

Nolte PA, van der Krans A, Patka P, Janssen IM, Ryaby JP, Albers GH. Low-intensity pulsed ultrasound in the treatment of nonunions. J Trauma 2001;51(4):693-702; discussion 702-3.

Nussbaum E. The influence of ultrasound on healing tissues. J Hand Ther 1998;11(2):140-7.

Pilla AA. Low-intensity electromagnetic and mechanical modulation of bone growth and repair: are they equivalent? J Orthop Sci 2002;7(3):420-8.

Randolph TJ, Vogler H. Nonunions and delayed unions. J Foot Surg 1985;24(1):62-7.

The Regence Group. Ultrasound Accelerated Fracture Healing (5 mars 2002). Disponible : http://www.regence.com/trgmedpol/dme/dme40.html. (Page consultée le 12 janvier 2004.)

Rockwood CA, Green DP, Bucholz RW, Heckman JD. Rockwood and Green's fractures in adults. 5e éd. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

Rosenberg GA, Patterson BM. Limb salvage versus amputation for severe open fractures of the tibia. Orthopedics 1998;21(3):343-9; quiz 350-1.

Schmitz MA, Finnegan M, Natarajan R, Champine J. Effect of smoking on tibial shaft fracture healing. Clin Orthop 1999;(365):184-200.

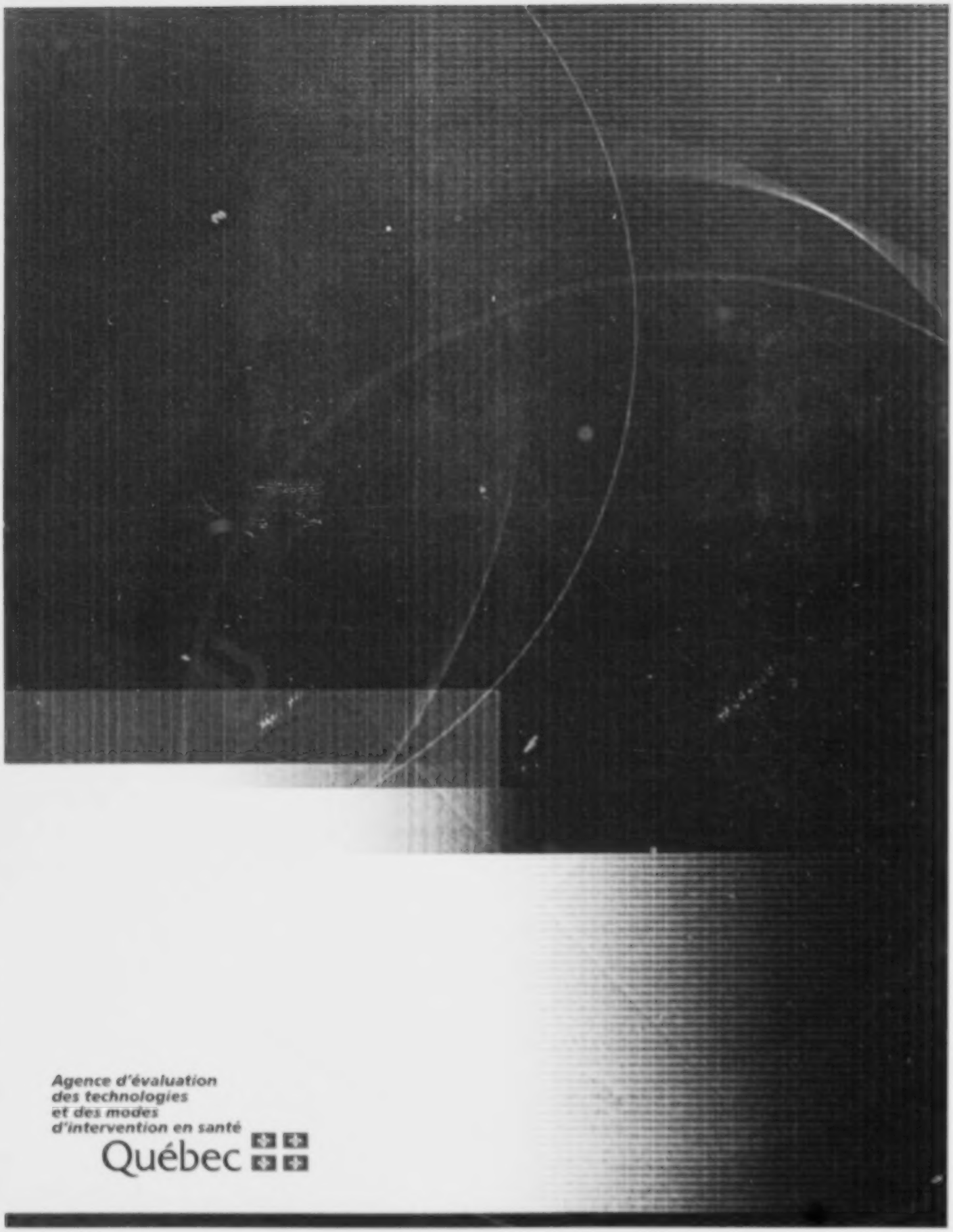
Sun JS Hong RC, Chang WH, Chen LT, Lin FH, Liu HC. In vitro effects of low-intensity ultrasound stimulation on the bone cells. J Biomed Mater Res 2001;57(3):449-56.

Tanzer M, Kantor S, Bobyn JD. Enhancement of bone growth into porous intramedullary implants using non-invasive low intensity ultrasound. J Orthop Res 2001;19(2):195-9.

Warden SJ, Bennell KL, Forwood MR, McMeeken JM, Wark JD. Skeletal effects of low-intensity pulsed ultrasound on the ovariectomized rodent. Ultrasound Med Biol 2001a;27(7):989-98.

Warden SJ, Bennell KL, Matthews B, Brown DJ, McMeeken JM, Wark JD. Efficacy of low-intensity pulsed ultrasound in the prevention of osteoporosis following spinal cord injury. Bone 2001b; 29(5):431-6.

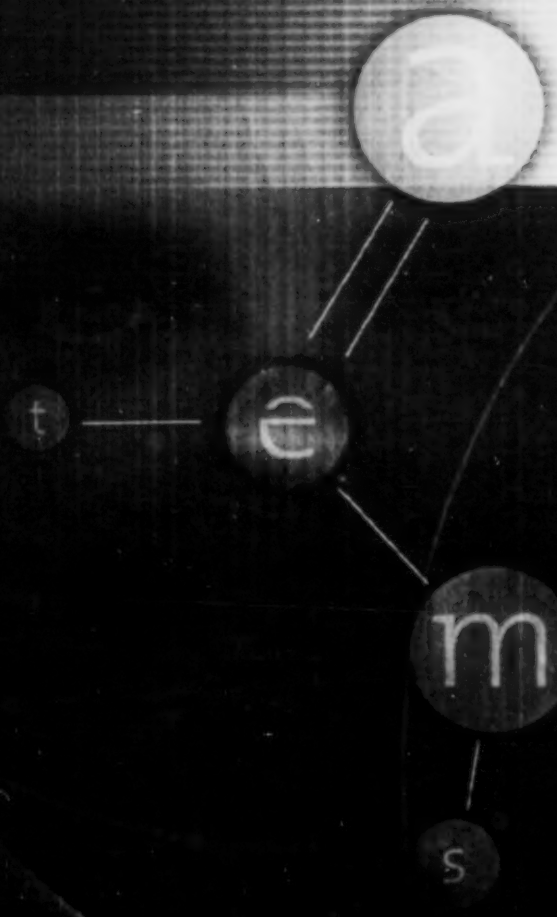
Whelan DB, Bhandari M, McKee MD, et al. Interobserver and intraobserver variation in the assessment of the healing of tibial fractures after intramedullary fixation. J Bone Joint Surg Br 2002;84(1):15-8.



Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

Québec

Low-intensity ultrasound (Exogen™) for the treatment of fractures



AGENCE D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES ET DES MODES D'INTERVENTION EN SANTÉ

Québec

Low-intensity ultrasound (Exogen™) for the treatment of fractures

Technology brief prepared for AETMIS
by Reiner Banken

Original French version: January 2004
English translation: March 2004

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
Québec

This report was translated from an official French publication of the Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Both the original report, entitled *Les ultrasons à faible intensité (Exogen™) pour le traitement des fractures*, and its English version are available in PDF format on AETMIS's Web site.

Scientific review
Véronique Déry, M.D., M.Sc. (clinical sciences), chief executive officer and scientific director
Jean-Marie R. Lance, M.Sc. (economics), senior scientific advisor

Translation
Mark Wickens, certified translator

Proofreading
Suzie Toutant

Communications and dissemination
Richard Lavoie, M.A. (Communication)

Coordination and page layout
Jocelyne Guillot

Collaboration
Lise-Ann Davignon

For information about this publication or any other AETMIS activity, please contact:

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
2021, avenue Union, bureau 1040
Montréal (Québec) H3A 2S9

Tel.: (514) 873-2563
Fax: (514) 873-1369
e-mail: aetmis@aetmis.gouv.qc.ca
http://www.aetmis.gouv.qc.ca

How to cite this publication:

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Low-intensity ultrasound (Exogen™) for the treatment of fractures. Technology brief prepared by Reiner Banken. (AETMIS 03-05). Montréal: AETMIS, 2004, x-15 p.

Legal deposit
Bibliothèque nationale du Québec, 2004
National Library of Canada, 2004
ISBN 2-550-41956-1 (original edition ISBN 2-550-41721-6)

© Gouvernement du Québec, 2004.

This report may be reproduced in whole or in part, provided the source is cited.

MISSION

The mission of the Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) is to contribute to improving the Québec health-care system and to participate in the implementation of the Québec government's scientific policy. To accomplish this, the Agency advises and supports the Minister of Health and Social Services as well as the decision-makers in the health-care system, in matters concerning the assessment of health services and technologies. The Agency makes recommendations based on scientific reports assessing the introduction, diffusion and use of health technologies, including technical aids for disabled persons, as well as the modes of providing and organizing services. The assessments take into account many factors, such as efficacy, safety and efficiency, as well as ethical, social, organizational and economic implications.

EXECUTIVE

Dr. Renaldo N. Battista
Epidemiologist, president of AETMIS and director, Département d'administration de la santé (DASUM), Université de Montréal, Montréal

Dr. Véronique Déry
Public-health physician, chief executive officer and scientific director

Jean-Marie R. Lance
Economist, senior scientific advisor

BOARD OF DIRECTORS

Dr. Jeffrey Barkun
Associate professor, Department of Surgery, Faculty of Medicine, McGill University, and surgeon, Royal Victoria Hospital (MUHC), Montréal

Dr. Marie-Dominique Beaulieu
Family physician, holder of the Dr. Sadok Besrour Chair in Family Medicine, CHUM, and researcher, Unité de recherche évaluative, Hôpital Notre-Dame (CHUM), Montréal

Dr. Suzanne Claveau
Specialist in microbiology and infectious diseases, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ), Québec

Roger Jacob
Biomedical engineer, head, Construction Services, Régie régionale de la santé et des services sociaux de Montréal-Centre, Montréal

Denise Leclerc
Pharmacist, board member of the Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montréal

Louise Montreuil
Assistant executive director, Direction générale de la coordination ministérielle des relations avec le réseau, ministère de la Santé et des Services sociaux, Québec

Dr. Jean-Marie Moutquin
Obstetrician/gynecologist, executive director, Centre de recherche, CHUS, Sherbrooke

Dr. Réginald Nadeau
Cardiologist, Hôpital du Sacré-Cœur, Montréal

Guy Rocher
Sociologist, full professor, département de sociologie, and researcher, Centre de recherche en droit public, Université de Montréal, Montréal

Lee Soderstrom
Economist, professor, Department of Economics, McGill University, Montréal

FOREWORD

LOW-INTENSITY ULTRASOUND (EXOGEN™) FOR THE TREATMENT OF FRACTURES

Low-intensity ultrasound (Exogen™) is a home-based treatment for certain fractures and fracture complications. The Société de l'assurance automobile du Québec (SAAQ) asked the Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) to assess the efficacy and safety of this approach to fracture healing. This technology brief is an adaptation of an advice submitted to the SAAQ.

From the standpoint of safety, according to AETMIS's assessment, the available studies do not report any adverse effects associated with the use of low-intensity ultrasound. As regards efficacy, the report examines the use of the device for three different indications: the acceleration of fracture healing, the prevention of fracture nonunion, and treatment. For these three indications, the efficacy evidence is weak.

As for the acceleration of fracture healing and the prevention of fracture nonunion, the level of evidence is insufficient to recommend the use of low-intensity ultrasound. However, in the case of nonunion of tibial fractures, the prognosis is so grim that it seems reasonable to consider the use of low-intensity ultrasound after failed surgical intervention.

AETMIS therefore considers that low-intensity ultrasound might be an exceptional treatment option for a very limited number of patients. In submitting this report, AETMIS wishes to contribute to the advancement of an evidence-based medicine approach in orthopedics and to provide orthopedic surgeons and managers in Québec's health-care system the necessary information on this technology.

Renaldo N. Battista
President

ACKNOWLEDGMENTS

This report was prepared by **Reiner Banken**, M.D., M.Sc., consulting researcher, at the request of the Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS).

The Agency wishes to thank the external reviewers for their numerous comments, which helped improve the quality and contents of this report:

Dr. Charles Gravel
Orthopedic surgeon, Hôpital Charles-LeMoyne, Longueuil, affiliate professor, Université de Sherbrooke, and chairman of the Professional Practice and Practice Standards Committee, Association d'orthopédie du Québec.

Dr. Gaétan Langlois
Orthopedic surgeon, professor, Université de Sherbrooke, and director of the Orthopedics Residency Program, Université de Sherbrooke.

Dr. Nicolas Duval
Orthopedic surgeon, Montréal.

SUMMARY

Low-intensity ultrasound (Exogen™) is a home-based treatment for certain fractures and fracture complications. The Société de l'assurance automobile du Québec (SAAQ) asked the Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) to assess the efficacy and safety of this approach to fracture healing. This technology brief is an adaptation of an advice submitted to the SAAQ, which included information specific to this organization's decision-making context. This report is intended for a wider audience that includes, among others, professionals who treat patients with fracture complications.

Fracture healing depends on a cascade of complex events. If the healing process is slower than expected, one speaks of *delayed union*, or, if the healing process stops, of *nonunion*. Severe fractures, especially of long bones, such as the tibia, are particularly susceptible to bone union problems. The definition of *nonunion* often specifies absence of healing 6 to 12 months after the fracture. The arrest of healing for more than three months, as documented by serial radiographs including multiple views, is also used to define *nonunion*.

The treatment of fractures includes a growing number of various approaches and techniques, one of which is low-intensity ultrasound. This assessment comes at a time when the broadening of the range of therapeutic options for different fractures has not been accompanied by a comparative assessment of the different approaches. The assessments are therefore insufficient and often of relatively poor methodological quality. Also, for many fractures, the optimal treatment is the subject of clinical debate. Furthermore, despite the criteria often used to define nonunion, a fair proportion of these fractures will heal, even after a period of 12 months, if immobilization is maintained long enough.

Presently, Exogen, a technology from the Smith and Nephew Corporation, seems to be the only technology marketed worldwide that uses low-intensity ultrasound to influence the fracture healing process. In Canada, as in the United States, this technology has been approved for the acceleration of the healing of certain fresh fractures with cast immobilization and for the treatment of nonunion. The prevention of nonunion in certain higher-risk patient populations is also promoted as another indication.

Upon an exhaustive analysis of the scientific literature, it was found that the quality of the evidence varies for the three indications mentioned above:

- There is no evidence that low-intensity ultrasound can prevent nonunion in higher-risk patient populations.

- According to a meta-analysis of three randomized trials with a small total number of patients, ultrasound may be effective in accelerating the healing of fractures treated without surgical intervention. Because of the exclusion from this meta-analysis, with no justification given, of one study in which the patients had undergone surgical stabilization and the small total number of patients in the meta-analysis, the efficacy evidence for the acceleration of healing should be considered weak.

- The only studies that have examined the efficacy of Exogen in the treatment of nonunion are retrospective case series with a self-paired study design. This type of analysis seems questionable in cases of nonunion because of the natural course of this healing problem.

According to AETMIS's assessment, the available studies do not mention any adverse effects associated with this treatment modality. Given the efficacy and safety evidence, AETMIS considers that, with regard to the acceleration of healing and the prevention of nonunion, the level of evidence is insufficient to recommend the use of low-intensity ultrasound. However, in the case of nonunion of tibial fractures, the prognosis is so grim that it seems reasonable to consider the use of low-intensity ultrasound after failed surgical intervention and after the consolidation process, as measured by serial radiographs including multiple views, has ceased for several months. As for fracture sites other than the tibia, the uncertainties concerning the efficacy of Exogen in the treatment of nonunion should be assessed in light of the prognosis specific to these fractures and of the clinical context.

Based on the available data, AETMIS therefore considers that low-intensity ultrasound might be an exceptional treatment option for a very limited number of patients.

CONTENTS

FOREWORD v

ACKNOWLEDGMENTS vi

SUMMARY vii

1 INTRODUCTION 1

2 DESCRIPTION OF THE TECHNOLOGY 1

3 MECHANISMS OF ACTION 2

4 EPIDEMIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY OF FRACTURES 2

5 TREATMENT OF FRACTURES AND EVIDENCE-BASED MEDICINE 4

6 EFFICACY OF EXOGEN 5

6.1 Acceleration of healing 5

6.2 Prevention of nonunion 6

6.3 Treatment of nonunion 7

6.4 Other indications 8

7 SAFETY OF EXOGEN 9

8 CONCLUSIONS 9

APPENDIX 11

REFERENCES 12

TABLES

Table 1 Examples of definitions of nonunion 3

Table 2 Efficacy evidence 9

1 INTRODUCTION

This report briefly assesses the efficacy and safety of an approach to healing certain fractures and fracture complications using low-intensity ultrasound treatment (Exogen™). This technology brief is an adaptation of an advice submitted to the Société de l'assurance automobile du Québec (SAAQ) in the spring of 2003. While the advice contained information specific to the SAAQ's decision-making context, this brief is intended for a wider audience, including, among others, professionals who treat patients with fracture complications. The scientific literature was reviewed up to April 2003 for the advice and up to September 2003 for this technology brief.

2 DESCRIPTION OF THE TECHNOLOGY

The Exogen bone growth stimulator uses low-intensity ultrasound (LIUS), i.e., a spatial-averaged temporal-averaged intensity of 30 mW/cm^2, while the ultrasound used to treat soft-tissue injuries can achieve an intensity of up to 3,000 mW/cm^2 [Medical Services Advisory Committee, 2002, p. 3]. The energy level of this device is close to that of diagnostic ultrasound machines. The treatment is administered at home 20 minutes per day for several months for the purpose of accelerating the healing of certain fractures. The device is rented, or purchased and discarded after use. The total cost of treatment is approximately $3,000[1]. Clinically, the Smith & Nephew Corporation hold the worldwide monopoly on this technology.

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) authorized the use of the device for the first time in 1994, for the following indications:

- The acceleration of the healing of fresh fractures of the distal radius with posterior displacement (Colles' fractures); and
- The acceleration of the healing of fresh closed or grade I open fractures of the tibia,

provided such fractures are immobilized with a cast after closed reduction, if appropriate. For the indication of accelerating the healing of certain fractures, Exogen is therefore used as an adjunct to conventional treatment. In 2000, the FDA added the indication of fracture nonunion to its authorization [Center for Devices and Radiological Health, 2000]. For this indication, Exogen is used either to treat patients after other modalities have failed to unite the fracture, or to avoid further surgery. The Canadian authorization includes the same indications as in that of the FDA[2].

1. According to a letter dated February 20, 2002 from Christina Woodside, chief executive officer of Smith & Nephew Canada, to Jacques Privé, vice-president of the SAAQ.

2. Personal e-mail communication with Dorothy Corbett, Health Canada, July 14, 2003.

3 MECHANISMS OF ACTION

The positive effect of ultrasound on the healing process has been researched for several decades. A number of mechanisms of action have been proposed to explain this effect [Hadjiargyrou et al., 1998, Table 1]. The micromovement theory is the one most widely accepted [Pilla, 2002]. It has been established that mechanical stresses, with no macroscopic movement, accelerate fracture healing. This micromovement appears to be the main mechanism of action of ultrasound [Medical Services Advisory Committee, 2002; Pilla, 2002; Sun et al., 2001; Warden et al., 2001a], although it is not known exactly how it works.

There seems to be no information on the link between the stimulation parameters (frequency, intensity, interval between applications) and the therapeutic effect. Research based on an animal model indicates that diagnostic ultrasound, too, has a therapeutic effect in that it increases the fracture healing rate [Heybeli et al., 2002].

4 EPIDEMIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY OF FRACTURES

An estimated 5.6 million fractures occur in the United States annually, and the healing of 5 to 10% of them is reportedly delayed or impaired [Einhorn, 1995]. As for the situation in Québec and the rest of Canada, it seems that there are no published studies of this type. In 2001, the SAAQ received seven reimbursement requests. Certain fractures, such as those of the tibia and scaphoid, are especially susceptible to healing problems.

Fracture classification systems differentiate between closed fractures and open fractures. An open fracture is defined as one in which there is communication with a break in the integument, usually near the fracture site [Cole and McNally, 2002]. Open fractures are usually classified according to the Gustilo-Anderson system, which includes three levels of severity. Grade I is a fracture with a clean wound less than 1 cm in length, grade II a fracture with a wound more than 1 cm in length without extensive soft-tissue damage. Grade III, fractures caused by high-energy trauma, includes three subtypes (IIIa, IIIb and IIIc) [Cole and McNally, 2002].

Fractures of long bones, such as the tibia, are frequently associated with multiple trauma. Fractures resulting from traffic accidents are usually quite severe, i.e., grade II or III, and are prone to healing problems [Karladani et al., 2001].

Fracture healing depends on a cascade of complex events. The induction of osteogenic cells, inflammatory reaction, fibrocartilaginous callus formation, bony callus formation and remodeling occur in succession over a period of several months [Mandracchia et al., 2001]. If the healing process is slower than expected, one speaks of *delayed union*, or, if the healing process stops, of *nonunion*.

Certain factors, such as advanced age and smoking, slow the healing process, but we do not have any solid data regarding their effect on nonunion. Smoking slows the healing process in closed and grade I open tibial fractures but does not seem to increase the risk of nonunion [Schmitz et al., 1999]. As for more severe tibial fractures, smoking seems to increase the risk of nonunion [Adams et al., 2001]. Furthermore, smoking is a risk factor for tibial fractures, possibly because of its decalcifying effect [Kyro et al., 1993]. Some authors consider that diabetes is also a risk factor for complications [Loder, 1988], but the studies are contradictory in this regard [Herskind et al., 1992].

Given the wide range of fracture types and severity, it is very difficult to establish general criteria for delayed union or nonunion. Examples of definitions of nonunion are provided in Table 1.

A fair proportion of nonunions (as defined in Table 1) will heal if immobilization is maintained long enough. This is because bone regeneration that occurs endosteally can slowly lead to healing, even if the usual route of regeneration with bony callus formation fails [Marsh, 1998].

For the purposes of a reimbursement decision regarding the treatment of nonunion by electromagnetic means, Medicare, based on expert consultation, established a criterion of healing having ceased for at least three months, based specifically on the results of serial radiographs including multiple views [Centers for Medicare & Medicaid Services, 1999].

TABLE 1

Examples of definitions of nonunion

TYPE OF FRACTURE	DEFINITION	REFERENCE
All fractures	Failure of the fracture to unite after more than eight months of its occurrence.	Danis, 1949, cited in Randolph and Vogler, 1985
All fractures	Failure of the fracture to unite after more than six months of its occurrence.	Crenshaw, 1971, cited in Randolph and Vogler, 1985
All fractures	Cessation of healing for more than three months, as documented by serial radiographs including multiple views.	Centers for Medicare & Medicaid Services, 1999
Scaphoid	Failure of the fracture to unite after more than 240 days of its occurrence.	Mayr et al., 2002
Tibial	Failure of the fracture to unite after more than two months to more than 12 months, according to practitioners' opinions.	Opinions of orthopedists expressed in an international survey [Bhandari et al., 2002b]

5 TREATMENT OF FRACTURES AND EVIDENCE-BASED MEDICINE

The aim of treating fractures is to create an environment favourable to healing [Marsh and Li, 1999]. Understanding these processes has led to substantial developments in the techniques and treatment outcomes. During the American Civil War, an open tibial fracture almost always resulted in amputation. For the past few decades, such fractures have required amputation only in very serious cases [Rosenberg and Patterson, 1998]. For type IIIc open tibial fractures, the overall amputation rate varies from 42 to 88%, depending on the study [Rosenberg and Patterson, 1998, Table 1]. The author of the study (Giorgiadis, 1993) with the highest amputation rate in Rosenberg and Patterson's table (88%, or 15/17) reported, nine years later, an amputation rate of 7% (1/14) [Georgiadis, 2002].

The treatment of fractures includes a growing number of various approaches and techniques. Therapies based on the enhancement of natural biological healing phenomena by electromagnetic means, ultrasound or osteogenic proteins are part of these technological developments [Einhorn, 1996; Niyibizi and Kim, 2000].

The broadening of the range of therapeutic options for the different fractures has, however, not been accompanied by a comparative assessment of these different approaches. The assessments are therefore insufficient and often of relatively poor methodological quality [Bhandari et al., 2002a; Bhandari et al., 2001]. For several fractures, the optimal treatment is the subject of clinical debate. In one reference textbook of orthopedics [Rockwood et al., 2001], each description of a clinical problem and its treatment ends with a section entitled "Author's preferred method of treatment". This subjective conclusion to the discussions of therapeutic approaches can probably be explained by the relative lack of an evidence-based approach in orthopedics and by the fact that it is insufficiently used to support clinical practice.

Assessing the efficacy of Exogen falls within this context, where there is little standardization of the practice for a given clinical problem. For example, how should one assess the value of a new technology like Exogen for the treatment of tibial fractures when there is no consensus among orthopedists as to the approaches to be preferred for treating such fractures? There is evidence to guide the treatment choices for certain types of tibial fractures, but practitioners do not always take it into consideration [Bhandari et al., 2001; Bhandari et al., 2002]. As for the treatment of other types of tibial fractures, there is still not enough scientific literature to guide practitioners in their choices [Littenberg et al., 1998].

The lack of standards in measuring treatment outcomes is a major problem when assessing the different therapeutic approaches to a given clinical problem. For instance, an audit of treatment outcomes for closed tibial fractures at a Scottish hospital concludes that there is no validated grading scale. Based on two grading scales containing different criteria, the percentage of treated patients who had a suboptimal outcome was either 4% or 42% [Bridgman and Baird, 1993]. The radiological assessment of healing, which should be more objective, also reflects this lack of standards. Thus, one study of interobserver and intraobserver agreement in the radiological assessment of tibial fracture healing following intermedullary nailing concludes that with a kappa coefficient of 0.82, cortical continuity in multiple views is the best criterion, but that there is no validated assessment scale [Whelan et al., 2002].

6 EFFICACY OF EXOGEN

The efficacy of a given technology or procedure depends on its ability to yield the desired benefit for a given health problem in defined conditions in patients in a specific population. One must therefore define the benefit anticipated with the use of Exogen, its ability to yield this benefit, the health problem of interest, the type of patients targeted and the conditions of utilization for this treatment modality. In the case of fractures, Exogen can be used for three different indications:

- The acceleration of healing, including delayed union;
- The prevention of nonunion; and
- The treatment of nonunion.

We shall now examine the efficacy of Exogen for each of these indications.

6.1 ACCELERATION OF HEALING

As mentioned earlier, in 1994, the FDA authorized the use of Exogen in the United States as an adjunct to the conventional treatment of fresh fractures of the distal radius with posterior displacement (Colles' fractures) and of fresh closed or Gustilo-Anderson grade I open fractures of the tibia (see Section 4).

In 1996 and in 1998, Medicare turned down the manufacturer's requests to cover the cost of using Exogen to accelerate fracture healing. The reasons given in the 1996 refusal were the weak evidence from efficacy studies and the fact that the population insured by Medicare did not fit the profile of the study populations in question. Medicare basically ensures people aged 65 and older, who often have co-morbidities. However, the efficacy studies submitted by the company in support of its request excluded patients receiving anticoagulants, anti-inflammatory medications or calcium channel blockers. Patients with vascular insufficiency or a history of thrombophlebitis, nutritional deficiency or alcoholism were excluded from the treatment efficacy studies as well. As for the 1998 decision, it was based on the lack of studies:

- examining the functional benefits;
- of the efficacy of low-intensity ultrasound therapy in the elderly; and
- of the prevention of delayed union and nonunion [Centers for Medicare & Medicaid Services, 2000].

The Australian technology assessment agency, the Medical Services Advisory Committee, identified four randomized studies on the efficacy of Exogen in accelerating fracture healing [Emami et al., 1999; Heckman et al., 1994; Kristiansen et al., 1997; Mayr et al., 2000b]. Details of these studies are provided in the appendix. Two of these studies, which were considered to be of excellent quality, assessed the efficacy of Exogen in accelerating the healing of closed or grade I open tibial fractures. The study that compared the efficacy of Exogen in combination with cast immobilization concludes that this treatment modality is effective [Heckman et al., 1994]. The other study, which compared the efficacy of Exogen in combination with intramedullary nailing, concludes that this treatment is not effective [Emami et al., 1999]. In light of these contradictory findings, the Australian assessment agency recommends not to cover the cost of using Exogen for the indication of acceleration of fracture healing [Medical Services Advisory Committee, 2002].

The only meta-analysis that has examined the efficacy of ultrasound in accelerating the healing process [Busse et al., 2002] identified the same four randomized studies as the Australian agency did [Medical Services Advisory Committee, 2002]. However, it did not include the studies that compared the efficacy of Exogen in combination with cast immobilization [Heckman et al., 1994; Kristiansen et al., 1997; Mayr et al., 2000b], thereby excluding the study that obtained negative results [Emami et al., 1999]. The authors do not justify the criterion for excluding studies involving surgical stabilization.

According to this meta-analysis, Exogen is effective in accelerating the healing process. Given the various weaknesses of the primary studies and of the meta-analysis, the authors limit themselves to concluding that ultrasound *may be* effective (rather than state that it *is* effective) in this indication. The Bandolier review, an electronic publication in the field of evidence-based medicine, congratulates the authors of this meta-analysis for their prudence when interpreting the data. The review also points out that the studies included in the meta-analysis involved small populations and that unpublished studies with negative results could easily invalidate the conclusions:

> The authors are justifiably cautious in their conclusions. They say that pulsed ultrasound **may** reduce time to fracture healing for fractures treated nonoperatively. They imply that we should beware because of the small amount of data. And the trials are good, with high quality scores, so this isn't like some reviews with small amounts of poor information that ladle on heaps of weasel word sauce.
>
> What we frequently lack in systematic reviews is some idea of **how much** information we need to be sure of the result. If there is little information, as here, then unpublished negative trials could be very important. Someone will be selling this to you soon on the basis that it is "evidence-based"! [Pulsed ultrasound for fracture healing, 2002]

Despite the fact that the studies which have compared the use of Exogen in combination with cast immobilization are of good methodological quality and despite the result of the meta-analysis of these studies, we do note some significant shortcomings in terms of the strength of this evidence because of the small population covered by the meta-analysis and the exclusion of the study involving surgical stabilization, which the authors do not justify.

In animal models, the presence of metal implants does not affect the efficacy of ultrasound [Center for Devices and Radiological Health, 2000]. It would therefore be surprising if the results of the study in which the subjects had been stabilized surgically were negative because of the metal implants. The differences in the results could, perhaps, be explained by the type of patients included in the two studies. If one wishes to study the adjunctive effect of ultrasound in the treatment of cast-immobilized fractures, the fractures have to be stable, since unstable fractures have to be treated by surgical stabilization. The study patients who used ultrasound as therapeutic adjunct in combination with surgical stabilization probably had unstable fractures. Consequently, there was a difference in the type of fractures included in the two studies which arrive at contradictory conclusions.

In addition, in the study involving cast immobilization, 64 of the 67 subjects presented with a closed fracture [Heckman et al., 1994]. One should therefore question the efficacy of Exogen in accelerating the healing of open fractures in general, even grade I open fractures.

None of the three studies measured the effect of the treatment on the functioning of the affected limb. One of the studies used healed fracture assessed radiographically and clinically as an outcome measure [Heckman et al., 1994]. The other two used healed fracture assessed radiographically only [Kristiansen et al., 1997; Mayr et al., 2000b].

6.2 PREVENTION OF NONUNION

It seems that no study has attempted to examine the efficacy of Exogen in preventing nonunion. Based on studies on the acceleration of healing time, some authors state that this treatment modality may prevent nonunion. For instance, the authors of the meta-analysis conclude that ultrasound may not only be effective in accelerating healing, but that it may also reduce the disability associated with delayed union and nonunion [Busse et al., 2002]. In a letter to the editor, a comment on this article states that the assertion concerning nonunion is not supported by scientific evidence [McAlinden, 2002].

Indeed, a treatment that accelerates the healing process will diminish delayed union, which, by definition, is slower-than-expected healing. This does, in no way, mean that it will automatically have an effect on nonunion, which is an arrest of the healing process. To date, there is therefore no evidence that Exogen is effective in preventing nonunion.

At least one U.S. insurance company has nonetheless agreed to cover the cost of using Exogen to treat fractures in smoking or diabetic patients, based on the principle that they are more susceptible to delayed union and nonunion [The Regence Group, 2002].

6.3 TREATMENT OF NONUNION

The only studies that have examined the efficacy of Exogen in treating nonunion are retrospective case series [Frankel and Mizuho, 2002; Mayr et al., 2000a; Mayr et al., 2002; Nolte et al., 2001][4]. The Australian assessment agency considers the evidence from such studies to be too weak to justify covering the cost of using this technology [Medical Services Advisory Committee, 2002]. However, the assessment performed for Medicare in the United States considers that the method used in retrospective case series may be acceptable for this indication, even if randomized studies would have been preferable.

These case series had a self-paired design. They were based on the postulate that the odds of spontaneous healing of nonunion are approximately zero. According to an intent-to-treat analysis, the healing rate is 64 to 82% and therefore sufficient for this treatment modality to be considered effective[5]. The U.S. assessment accepts this analysis, and Medicare covers the cost of using Exogen to treat nonunion, defined as the healing process having ceased for at least three months, based on the results of serial radiographs including multiple views [Centers for Medicare & Medicaid Services, 1999]. In addition, at least one surgical intervention must have been performed to treat the nonunion.

This latter criterion is based on the fact that 80% of the patients included in the studies, which had not yet been published at the time of the Medicare assessment, had undergone at least one surgical intervention before starting treatment with Exogen. Since that assessment, one of these studies has been published [Nolte et al., 2001]. In that study, 21 of the 29 patients (72%) had undergone one surgical intervention to treat the nonunion of fractures of different bones prior to receiving ultrasound treatment.

Since the Medicare assessment, another study has been published. It involved 36 patients with scaphoid fracture nonunion and achieved a success rate of 86.1%. The definition of nonunion used in this study was failure of the fracture to unite after more than 240 days of its occurrence [Mayr et al., 2002]. It is not totally clear from the article how many patients had undergone surgical intervention before starting ultrasound treatment.

The discrepancy between the Australian assessment agency's verdict and that of the U.S. assessment agency concerning the treatment of nonunion illustrates how important the frame of reference is when determining the strength of evidence. As for accepting a case series design where each patient is his/her own control (self-pairing), we question the assertion that the chances of late healing of nonunion are approximately 0%. The interim results of a randomized study of the efficacy of electromagnetic fields in treating tibial fracture nonunion showed similar efficacy in the group treated with electromagnetic fields (5/9) and in the control group, which was treated by prolonged immobilization (5/7) over a 24-week period. These results are surprising, given that the inclusion criteria in this study required that at least one year had elapsed since the fracture's occurrence and that the healing process had ceased for at least three months [Barker et al., 1984]. Unfortunately, we were unable to find other publications concerning this study. These results nonetheless seem to indicate that nonsurgical treatment of nonunion can yield high healing rates, even if the healing process has stopped for three months. These results can probably be explained by bone regeneration via the endosteal route, which can slowly lead to healing, even if the usual route of bone regeneration with bony callus formation fails [Marsh, 1998]. Furthermore, the fact that there are no radiological assessment scales and the variability in interobserver and intraobserver agreement in this assessment [Whelan et al., 2002] can lead to errors in judgment regarding the arrest of the healing process.

4. The Australian agency's assessment and that performed for Medicare also refer to a certain number of studies that were submitted by the manufacturer as unpublished studies.

5. The authors of this analysis conservatively chose a 5% rather than a 0% healing rate [Centers for Medicare & Medicaid Services, 2000].

The study of the treatment of scaphoid fracture nonunion used, as a criterion for nonunion, failure of the fracture to unite after more than 240 days of its occurrence [Mayr et al., 2002]. From this article, one cannot conclude that Exogen is effective according to Medicare's criterion, i.e., healing having stopped for at least three months, based on the results of serial radiographs including multiple views. The other study used the criterion of healing having ceased for at least three months in assessing the efficacy of Exogen (in 29 patients) in the treatment of fractures of different types and at different sites. However, the authors do not explain the method of radiological follow-up [Nolte et al., 2001].

In some European countries, very widespread use is made of extracorporeal shock waves to treat nonunion. A recent assessment indicates that the efficacy evidence based on case series disappears when the clinical improvement is compared with the natural course of this healing problem [Biedermann et al., 2003].

The strength of the efficacy evidence for Exogen in the treatment of nonunion is therefore greatly weakened by the fact that there are no randomized studies and by indications that the method of analysis based on self-pairing used in case series is questionable because of the natural course of this healing problem.

6.4 OTHER INDICATIONS

The potential effect of bone growth stimulation by ultrasound could prove useful in anchoring certain types of prostheses and in treating osteoporosis. One animal study indicates that Exogen enhances bone growth into porous metal implants [Tanzer et al., 2001]. It seems that this use has not been investigated in human studies. Ultrasound does not seem to be effective in influencing the osteoporotic process, probably because the energy level of ultrasound is insufficient to effectively penetrate the cortex of intact bone [Warden et al., 2001b].

7 SAFETY OF EXOGEN

The therapeutic use of ultrasound for soft tissues produces thermal effects. When applied at the maximum power level (mean intensity of 3,000 mW/cm^2), it can damage bone tissue, especially in growing bones [Nussbaum, 1998]. The Exogen bone growth stimulator uses low-intensity ultrasound whose energy level is similar to that of diagnostic ultrasound (mean intensity of 30 mW/cm^2). At this energy level, ultrasound does not have any apparent thermal or harmful effects [Nussbaum, 1998]. The studies submitted in support of expanding the FDA-recognized indications to include nonunion also show that the presence of a metal implant does not cause any thermal effects and that ultrasound does not interact with such implants [Center for Devices and Radiological Health, 2000].

The meta-analysis concerning the efficacy of Exogen in accelerating fracture healing mentions studies showing that ultrasound devices used to treat soft tissues are often insufficiently calibrated. The authors state that Exogen-type devices do not seem to be prone to calibration problems [Busse et al., 2002].

In conclusion, the available studies do not report any harmful effects associated with the use of Exogen technology.

8 CONCLUSIONS

Ultrasound plays a marginal role in the treatment of fracture healing. For instance, a recent orthopedics textbook makes no mention of this treatment modality [Bulstrode, 2002]. Another textbook recommends ultrasound for tibial fracture nonunion when surgical intervention is contraindicated. It is, nonetheless, an exceptional treatment option [Goulet and Hak, 2001].

The efficacy evidence that we analyzed was found to be weak (Table 2).

TABLE 2

Efficacy evidence

INDICATION	EFFICACY EVIDENCE
Acceleration of healing	Effective for fractures treated without surgical intervention, according to a meta-analysis of three randomized studies with a small total number of patients, which considerably weakens the evidence.
Prevention of nonunion	No evidence of clinical efficacy.
Treatment of nonunion	Effective, according to case series. No randomized studies.
Other indications	No evidence of clinical efficacy.

The efficacy evidence for Exogen as regards the acceleration of healing is weakened by the small number of patients included in the studies and the meta-analysis and by the fact that the study of fractures treated by surgical stabilization was excluded from the meta-analysis. As explained in Section 6.1, in the case of tibial fractures, ultrasound only seems effective in accelerating the healing of closed fractures that are sufficiently stable to be cast-immobilized. As for the treatment of nonunion, the efficacy evidence is greatly weakened by the fact that there are no randomized studies and by indications that the method of analysis based on self-pairing used in case series is questionable because of the natural course of this healing problem.

Given this weak evidence, we cannot recommend the use of ultrasound to treat fractures. Nonunion is, however, one exception. As for tibial fracture nonunion, the prognosis is so grim that it seems reasonable to consider the use of low-intensity ultrasound after failure of at least one surgical intervention and after the healing process has ceased for several months, as measured by serial radiographs including multiple views. For fracture sites other than the tibia, the uncertainties concerning the efficacy of Exogen for the treatment of nonunion should be evaluated on the basis of the prognosis specific to these fractures and in light of the clinical context.

Based on the available data, AETMIS therefore considers that low-intensity ultrasound might be an exceptional treatment option for a very limited number of patients.

APPENDIX

Randomized studies of the acceleration of healing

STUDY	FRACTURE SITE	TREATMENT	NUMBER OF FRACTURES		TYPE OF FRACTURE		EFFECT
			Experimental group	Control group	Closed	Open	
Mayr et al., 2000b	Scaphoid	Cast immobilization	15	15	30	0	Average time to healing, as documented radiographically, of 43 vs. 62 days. Difference statistically significant.
Emami et al., 1999	Tibial shaft	Intramedullary nailing	15	17	28	4 (Grade I)	Average time to healing of 155 vs. 125 days. Difference not significant.
Kristiansen et al., 1997	Distal radius	Cast immobilization	30	31	61	0	Average time to healing, as documented radiographically, of 64 vs. 87 days.* Difference statistically significant.
Heckman et al., 1994	Tibial shaft	Cast immobilization	33	34	64	3 (Grade I)	Average time to healing, as documented radiographically, of 102 vs. 190 days.* Difference statistically significant.

* Based on the analysis of this study by the Medical Services Advisory Committee, which used, as a criterion, the bridging of three of four cortices, according to the independent radiologist rather than according to the principal investigator [Medical Services Advisory Committee, 2002]

REFERENCES

Pulsed ultrasound for fracture healing, 2002. Available: http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band99/b99-5.html. (January 12, 2004.)

Adams CI, Keating JF, Court-Brown CM. Cigarette smoking and open tibial fractures. Injury 2001;32(1):61-5.

Barker AT, Dixon RA, Sharrard WJ, Sutcliffe ML. Pulsed magnetic field therapy for tibial non-union. Interim results of a double-blind trial. Lancet 1984;1(8384):994-6.

Bhandari M, Guyatt GH, Montori V, Devereaux PJ, Swiontkowski MF. User's guide to the orthopaedic literature: how to use a systematic literature review. J Bone Joint Surg Am 2002a;84-A(9):1672-82.

Bhandari M, Guyatt GH, Swiontkowski MF, Tornetta P 3rd, Sprague S, Schemitsch EH. A lack of consensus in the assessment of fracture healing among orthopaedic surgeons. J Orthop Trauma 2002b;16(8):562-6.

Bhandari M, Guyatt GH, Swiontkowski MF, et al. Surgeons' preferences for the operative treatment of fractures of the tibial shaft. An international survey. J Bone Joint Surg Am 2001;83-A(11):1746-52.

Bhandari M, Guyatt GH, Tornetta P 3rd, et al. Current practice in the intramedullary nailing of tibial shaft fractures: an international survey. J Trauma 2002;53(4):725-32.

Bhandari M, Morrow F, Kulkarni AV, Tornetta P 3rd. Meta-analyses in orthopaedic surgery. A systematic review of their methodologies. J Bone Joint Surg Am 2001;83-A(1):15-24.

Biedermann R, Martin A, Handle G, Auckenthaler T, Bach C, Krismer M. Extracorporeal shock waves in the treatment of nonunions. J Trauma 2003;54(5):936-42.

Bridgman SA, Baird K. Audit of closed tibial fractures: what is a satisfactory outcome? Injury 1993; 24(2):85-9.

Bulstrode CJ. Oxford Textbook of Orthopedics and Trauma. Oxford: Oxford University Press; 2002.

Busse JW, Bhandari M, Kulkarni AV, Tunks E. The effect of low-intensity pulsed ultrasound therapy on time to fracture healing: a meta-analysis. CMAJ 2002;166(4):437-41. Available: http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=11873920. (January 12, 2004.)

Center for Devices and Radiological Health. P900009-Exogen 2000® Summary of Safety and Effectiveness. Rockville, Maryland: Food and Drug Administration, 2000. Available: http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p900009s006.html. (January 12, 2004.)

Centers for Medicare & Medicaid Services. Electrical Stimulation for Fracture Healing (#CAG-00043). Baltimore: Centers for Medicare & Medicaid Services, 1999. Medicare Coverage Policy. Available: http://cms.hhs.gov/ncdr/searchdisplay.asp?id=24. (January 12, 2004.)

Centers for Medicare & Medicaid Services. Ultrasound Stimulation for Nonunion Fracture Healing (#CAG-00022N). Baltimore: Centers for Medicare & Medicaid Services, 2000. Medicare Coverage Policy. Available: http://www.cms.hhs.gov/ncdr/memoasp?id=76. (January 12, 2004.)

Cole AS, McNally MA. The management of open fractures. In: Bulstrode CJ. Oxford Textbook of Orthopedics and Trauma. Oxford: Oxford University Press; 2002: 1636-51.

Crenshaw AH. Campbell's Operative Orthopaedics. 5th ed. St. Louis; Mosby, 1971.

Danis R. Théorie et pratique de l'ostéosynthèse. Paris: Masson; 1949.

Einhorn TA. Enhancement of fracture-healing. J Bone Joint Surg Am 1995;77(6):940-56.

Einhorn TA. Enhancement of fracture healing. Instr Course Lect 1996;45:401-16.

Emami A, Petren-Mallmin M, Larsson S. No effect of low-intensity ultrasound on healing time of intramedullary fixed tibial fractures. J Orthop Trauma 1999;13(4):252-7.

Frankel VH, Mizuho K. Management of non-union with pulsed low-intensity ultrasound therapy—international results. Surg Technol Int 2002;10:195-200.

Georgiadis GM. Limb salvage versus amputation. In: Bulstrode CJ. Oxford Textbook of Orthopedics and Trauma. Oxford: Oxford University Press; 2002: 1681-90.

Goulet JA, Hak DJ. Tibial malunion and nonunion. In: Chapman MW, Campbell WC. Chapman's orthopaedic surgery. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

Hadjiargyrou M, McLeod K, Ryaby JP, Rubin C. Enhancement of fracture healing by low intensity ultrasound. Clin Orthop 1998(355 Suppl):S216-29.

Heckman JD, Ryaby JP, McCabe J, Frey JJ, Kilcoyne RF. Acceleration of tibial fracture-healing by non-invasive, low-intensity pulsed ultrasound. J Bone Joint Surg Am 1994;76(1):26-34.

Herskind AM, Christensen K, Norgaard-Andersen K, Andersen JF. Diabetes mellitus and healing of closed fractures. Diabete Metab 1992;18(1):63-4.

Heybeli N, Yesildag A, Oyar O, Gulsoy UK, Tekinsoy MA, Mumcu EF. Diagnostic ultrasound treatment increases the bone fracture-healing rate in an internally fixed rat femoral osteotomy model. J Ultrasound Med 2002;21(12):1357-63.

Karladani AH, Granhed H, Karrholm J, Styf J. The influence of fracture etiology and type on fracture healing: a review of 104 consecutive tibial shaft fractures. Arch Orthop Trauma Surg 2001; 121(6):325-8.

Kristiansen TK, Ryaby JP, McCabe J, Frey JJ, Roe LR. Accelerated healing of distal radial fractures with the use of specific, low-intensity ultrasound. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Bone Joint Surg Am 1997;79(7):961-73.

Kyro A, Usenius JP, Aarnio M, Kunnamo I, Avikainen V. Are smokers a risk group for delayed healing of tibial shaft fractures? Ann Chir Gynaecol 1993;82(4):254-62.

Littenberg B, Weinstein LP, McCarren M, et al. Closed fractures of the tibial shaft. A meta-analysis of three methods of treatment. J Bone Joint Surg Am 1998;80(2):174-83.

Loder RT. The influence of diabetes mellitus on the healing of closed fractures. Clin Orthop 1988;232: 210-6.

Mandracchia VJ, Nelson SC, Barp EA. Current concepts of bone healing. Clin Podiatr Med Surg 2001; 18(1):55-77.

Marsh D. Concepts of fracture union, delayed union, and nonunion. Clin Orthop 1998(355 Suppl):S22-30.

Marsh DR, Li G. The biology of fracture healing: optimising outcome. Br Med Bull 1999;55(4):856-69.

Mayr E, Frankel V, Ruter A. Ultrasound—an alternative healing method for nonunions? Arch Orthop Trauma Surg 2000a;120(1-2):1-8.

Mayr E, Mockl C, Lenich A, Ecker M, Ruter A. Ist niedrig-intensiver Ultraschall bei der Behandlung von Frakturheilungsstörungen wirksam? Unfallchirurg 2002;105(2):108-15.

Mayr E, Rudzki MM, Rudzki M, Borchardt B, Hausser H, Ruter A. Beschleunigt niedrig intensiver, gepulster Ultraschall die Heilung von Skaphoidfrakturen? Handchir Mikrochir Plast Chir 2000b;32(2): 115-22.

McAlinden MM. Fracture healing using low-intensity pulsed ultrasound. CMAJ 2002;167(2):128-a. Available: http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/167/2/128-a. (January 12, 2004.)

Medical Services Advisory Committee. Low intensity ultrasound treatment for acceleration of bone fracture healing—Exogen™ bone growth stimulator. Canberra, Australia: Commonwealth of Australia, 2002. Available: http://www.msac.gov.au/pdfs/msac1030.pdf. (January 12, 2004.)

Niyibizi C, Kim M. Novel approaches to fracture healing. Expert Opin Investig Drugs 2000;9(7):1573-80.

Nolte PA, van der Krans A, Patka P, Janssen IM, Ryaby JP, Albers GH. Low-intensity pulsed ultrasound in the treatment of nonunions. J Trauma 2001;51(4):693-702; discussion 702-3.

Nussbaum E. The influence of ultrasound on healing tissues. J Hand Ther 1998;11(2):140-7.

Pilla AA. Low-intensity electromagnetic and mechanical modulation of bone growth and repair: are they equivalent? J Orthop Sci 2002;7(3):420-8.

Randolph TJ, Vogler H. Nonunions and delayed unions. J Foot Surg 1985;24(1):62-7.

Regence Group. Ultrasound Accelerated Fracture Healing (March 5, 2002). Available: http://www.regence.com/trgmedpol/dme/dme40.html. (January 12, 2004.)

Rockwood CA, Green DP, Bucholz RW, Heckman JD. Rockwood and Green's fractures in adults. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

Rosenberg GA, Patterson BM. Limb salvage versus amputation for severe open fractures of the tibia. Orthopedics 1998;21(3):343-9; quiz 350-1.

Schmitz MA, Finnegan M, Natarajan R, Champine J. Effect of smoking on tibial shaft fracture healing. Clin Orthop 1999;(365):184-200.

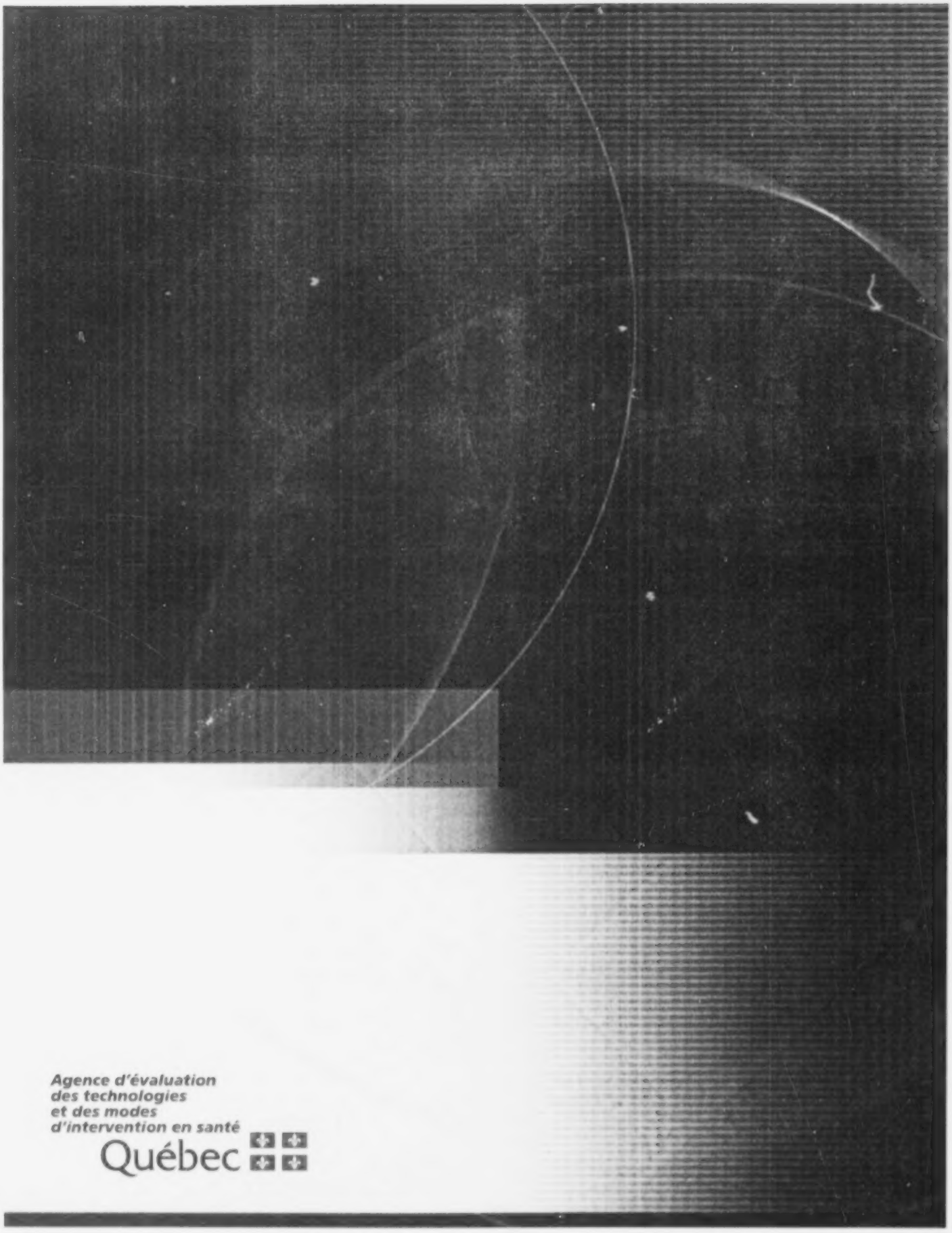
Sun JS, Hong RC, Chang WH, Chen LT, Lin FH, Liu HC. In vitro effects of low-intensity ultrasound stimulation on the bone cells. J Biomed Mater Res 2001;57(3):449-56.

Tanzer M, Kantor S, Bobyn JD. Enhancement of bone growth into porous intramedullary implants using non-invasive low intensity ultrasound. J Orthop Res 2001;19(2):195-9.

Warden SJ, Bennell KL, Forwood MR, McMeeken JM, Wark JD. Skeletal effects of low-intensity pulsed ultrasound on the ovariectomized rodent. Ultrasound Med Biol 2001a;27(7):989-98.

Warden SJ, Bennell KL, Matthews B, Brown DJ, McMeeken JM, Wark JD. Efficacy of low-intensity pulsed ultrasound in the prevention of osteoporosis following spinal cord injury. Bone 2001b; 29(5):431-6.

Whelan DB, Bhandari M, McKee MD, et al. Interobserver and intraobserver variation in the assessment of the healing of tibial fractures after intramedullary fixation. J Bone Joint Surg Br 2002;84(1):15-8.



Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

Québec